



**UNIVERSIDADE  
DE AVEIRO  
ANO 2015**

Departamento de Línguas e Culturas

**Ofélia Isabel de  
Oliveira Esteves**

**A tradução e a sua relevância na indústria  
farmacêutica**





**UNIVERSIDADE  
DE AVEIRO  
ANO 2015**

Departamento de Línguas e Culturas

**Ofélia Isabel de  
Oliveira Esteves**

**A tradução e a sua relevância na indústria  
farmacêutica**

Projeto apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizado sob a orientação científica do Doutor Alberto Gómez Bautista do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro.



Para a melhor avó de sempre.



**o Júri**

**presidente:**

Doutora Maria Teresa Murcho Alegre,  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

**vogais:**

Doutora Anabela Valente Simões, Professora Adjunta  
da Escola Superior de Tecnologia e Gestão de Águeda  
da Universidade de Aveiro (arguente)

Doutor Alberto Gómez Bautista,  
Leitor da Universidade de Aveiro (orientador)





## **agradecimentos**

Em primeiro lugar quero agradecer ao Professor Doutor Alberto Gómez Bautista pelo apoio que prestou ao longo do projeto. Agradeço a constante disponibilidade, conselhos e incentivo para tornar este projeto cada vez melhor.

Agradeço também aos meus pais que permitiram que todo este percurso académico fosse possível. Se sou aquilo que sou hoje, a eles lhes devo.

Agradeço à minha avó, a minha melhor amiga, que sempre me incentivou a estudar e mostrou-me sempre o lado bom da vida, mesmo quando ela por vezes não nos sorri. Valorizo mais a vida graças aos valores que me transmitiu.

Agradeço ao meu irmão, cunhada e amigos, que, de alguma forma, me deram o apoio necessário para concluir esta etapa académica.

Tenho também de agradecer ao meu João por tudo o que fez e ainda faz por mim, pelo amor demonstrado diariamente e pelo apoio incondicional que me deu, sobretudo nos momentos mais difíceis. Graças a ele que entrego com grande satisfação este projeto.



**palavras-chave**

Tradução especializada, tradução médica, farmacologia, estimulantes, antidepressivos, antipsicóticos.

**resumo**

O projeto encontra-se dividido em três partes. Na primeira encontra-se um estudo teórico sobre a importância da tradução médica. A segunda parte apresenta a tradução de dois artigos médicos extraídos de um manual de psiquiatria e a partir desses artigos foi criado um glossário bilingue. Na última parte foi realizada uma reflexão sobre a tradução, detalhando todos os aspectos essenciais da mesma.

Os temas abordados nos artigos anteriormente mencionados têm a ver com os antidepressivos e estimulantes, e antipsicóticos, entre os quais se destacam os mecanismos de ação e os efeitos adversos de cada um destes medicamentos.



**Keywords**

Specialized translation, medical translation, pharmacology, stimulants, antidepressants antipsychotics.

**abstract**

The project is divided into three parts. The first part has a theoretical study about the importance of medical translation. The second part contains the translation of two medical articles that are part of a psychiatric manual and from those articles it was created a bilingual glossary.

In the last part it has a reflection about the translation with all the details of the essential aspects of medical translation.

The subjects covered in the articles mentioned above talks about antidepressants and stimulants, and antipsychotics, which highlight the mechanisms of action and the adverse effects of each one of these drugs.



## **Abreviaturas**

**CAT** – Computer Aided Translation (tradução assistida por computador)

**DDD** – Dose Diária Definida

**DHD** – 1000 habitantes por dia

**DGS** – Direção-Geral da Saúde

**DPLP** – Dicionário Priberam da Língua Portuguesa

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos

**FI** – Folheto Informativo

**HBSC** – Health Behaviour in School-aged Children

**LC** – Língua de Chegada

**LP** – Língua de Partida

**OCDE** – Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Económico

**PRM** - Problemas Relacionados com Medicamentos

**QRD** – Quality Review of Documents

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TC** – Texto de Chegada

**TP** – Texto de Partida

**UE27** – 27 países da União Europeia





## **Figuras**

**Figura 1:** Consumo de antidepressivos no ano 2000 e 2012 na Europa

**Figura 2:** Antidepressivos (DDD por 1000 habitantes por dia)

**Figura 3:** Comparação do motivo do consumo de Antidepressivos

**Figura 4:** Experimentação de vários tipos de drogas ilícitas, por tipo de droga e sexo, em Portugal (2010)

**Figura 5:** Evolução da utilização das principais substâncias ativas (Antipsicóticos) entre 2000 e 2012

**Figura 6:** Apresentação dos documentos traduzidos.

**Figura 7:** Formatação do artigo 49:Antidepressivos e estimulantes

**Figura 8:** Fluxograma do processo de tradução intercultural de espanhol para português (europeu) do Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM).



## **Anexos**

**Anexo 1** – Texto 1 original

**Anexo 2** – Texto 2 com tradução

**Anexo 3** – Glossário



## ÍNDICE

<b>Capítulo I</b>	<b>3</b>
1. Introdução	5
1.1. Escolha do tema	6
1.2. Apresentação do tema	7
1.2.1. Antidepressivos e estimulantes	11
1.2.2. Antipsicóticos	11
<b>Capítulo II</b>	<b>13</b>
2. Fundamentos teóricos	15
2.1. A Tradução médica e as suas características	15
2.2. Os problemas presentes na tradução médica	18
2.3. A importância da qualidade na tradução	19
2.4. Ferramentas utilizadas	21
2.5. Metodologia	25
2.6. Terminologia	27
<b>Capítulo III</b>	<b>29</b>
3. Análise	31
3.1. Análise do texto de partida	31
4. Dificuldades na tradução	37
4.1. Revisão	40
<b>Capítulo IV</b>	<b>41</b>
5. Reflexão Crítica	43
6. Bibliografia e Webgrafia	45
<b>Apêndice</b>	<b>49</b>
Artigos e Tradução	51
Glossário	113



## Capítulo I





## 1. Introdução

Este projeto é fruto de um caminho percorrido ao longo de dois anos para concluir a formação académica no âmbito da Tradução. Encontra-se enquadrado no Mestrado de Tradução Especializada, no segundo semestre do segundo ano e com ele se finaliza este ciclo académico. Para que fosse possível realizá-lo foram necessários todos os conhecimentos obtidos durante a licenciatura e durante o mestrado, onde foram adquiridos maiores conhecimentos sobre as línguas, teorias tradutológicas, especialização na área da saúde e maior formação no uso de ferramentas de apoio à tradução.

O projeto consistiu na tradução de espanhol para português de dois artigos científicos; um sobre o consumo de antidepressivos e estimulantes, e outro sobre antipsicóticos. O primeiro artigo intitula-se “Antidepressivos y estimulantes”, da autoria de dois médicos especializados em psiquiatria, Cristóbal Gastó e Víctor Navarro. O segundo artigo intitula-se “Antipsicóticos”, da autoria de três médicos também especializados em psiquiatria, Víctor Perez Solá, Juan Carlos Pascual e Rosario Pérez Egea.

Este relatório pretende analisar um conjunto de passos necessários para realizar este projeto, desde a escolha do tema até a tradução dos respetivos artigos, incluindo todo o processo entre estes dois. Portanto, o relatório encontra-se organizado da seguinte forma:

No primeiro capítulo faz-se uma breve explicação da motivação da escolha do tema do âmbito psiquiátrico, seguido de uma apresentação do tema, pois é necessário haver uma explicação sobre o mesmo para depois ser possível compreender o texto traduzido, onde de seguida são aplicados os conhecimentos obtidos com a pesquisa efetuada.

No segundo capítulo encontram-se os fundamentos teóricos da tradução, nomeadamente a tradução médica e as suas características, os problemas presentes na tradução médica e a importância da qualidade no processo de tradução. Neste capítulo são mencionadas também as ferramentas utilizadas no projeto, a metodologia e a terminologia na tradução.

No terceiro capítulo é realizada uma análise dos textos de partida e as dificuldades encontradas ao longo da tradução dos dois artigos, seguida de explicações que justificam a opção por certos termos e as respetivas soluções de tradução.

No quarto e último capítulo está presente uma breve reflexão sobre o relatório, onde é feita uma análise do projeto, de todos os conhecimentos adquiridos ao longo deste trabalho. O relatório contém também um glossário bilingue com os termos essenciais, termos estes que foram inseridos numa base de dados terminológica ao longo da tradução, o que permitiu efetuar a tradução e o glossário de forma mais eficaz e correta.

## 1.1. Escolha do tema

O tema escolhido certamente está relacionado com a especialização do mestrado, ou seja, a área de Saúde e Ciências da Vida e com um dos temas que me fascina: a farmacologia. Um dos motivos pelos quais escolhi esta área foi o tema em questão, que estuda algumas das drogas psicoativas, medicamentos estes que são consumidos em grande escala em Portugal. A indústria farmacêutica tem sido uma área em constante evolução e de grande importância para a saúde pública. Com o crescimento dos conhecimentos médicos e a criação de novos medicamentos, a farmacologia tem sido crucial para o tratamento de doenças e também para a possibilidade de curar determinados problemas de saúde. Para um cidadão comum saber interpretar a bula que acompanha a medicação de um determinado medicamento, necessita que a mesma esteja disponível na sua língua materna. Para que isso seja possível o papel do tradutor é fundamental, sendo essencial haver tradutores especializados na área médica. A tradução médica não só é um trabalho importante para a comunicação entre médicos e farmacólogos, como também é essencial à hora de transmitir a informação necessária sobre os medicamentos para a população, para que esta tenha conhecimento sobre o medicamento que está a tomar.

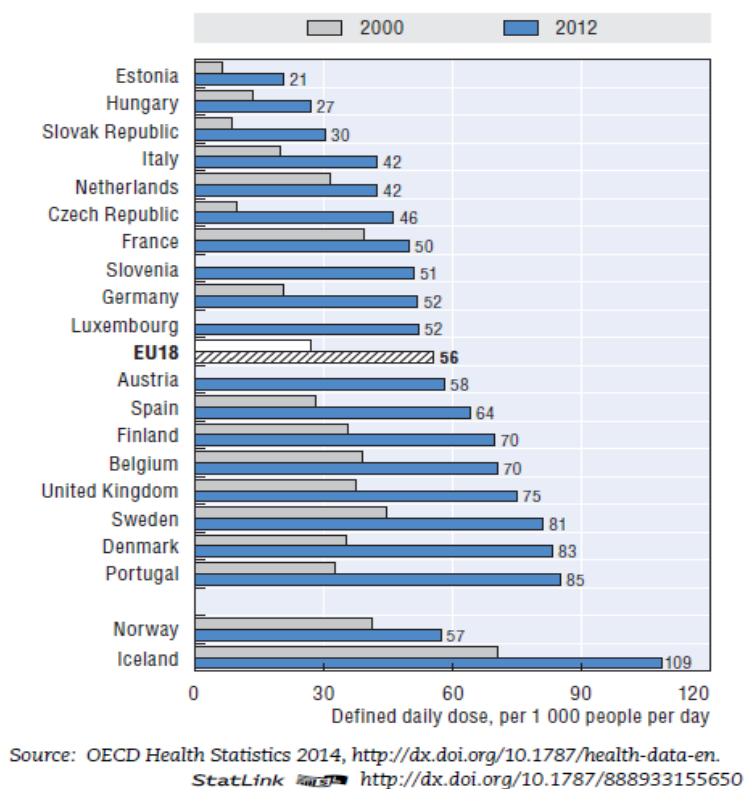
A tradução médica é uma área bastante complexa e encontra-se, cada vez mais, em constante desenvolvimento, englobando tudo aquilo que se conhece da medicina e da farmacologia.

Uma das motivações que me leva a trabalhar com a tradução médica é adquirir conhecimento nesta área, nomeadamente a nível farmacológico e psiquiátrico, poder obter uma maior experiência na tradução médica, reconhecer a importância da utilização de ferramentas de tradução e saber utilizar e trabalhar com as várias técnicas e teorias da tradução. Portanto, o objetivo deste projeto, é através da tradução de dois artigos de foro farmacológico e psiquiátrico, compreender a importância e a utilidade da tradução médica, implementando através de teorias e técnicas da tradução as melhores formas de traduzir um texto científico. A área médica exige ao tradutor um determinado nível de conhecimento, tendo este que adquirir as competências necessárias para que a tradução seja sempre um trabalho realizado com sucesso. Para além do conhecimento, as ferramentas, tais como os dicionários e a informação médica disponível via *online*, são essenciais para o trabalho do tradutor, como foi o caso neste projeto para a criação de um glossário bilingue.

## 1.2. Apresentação do tema

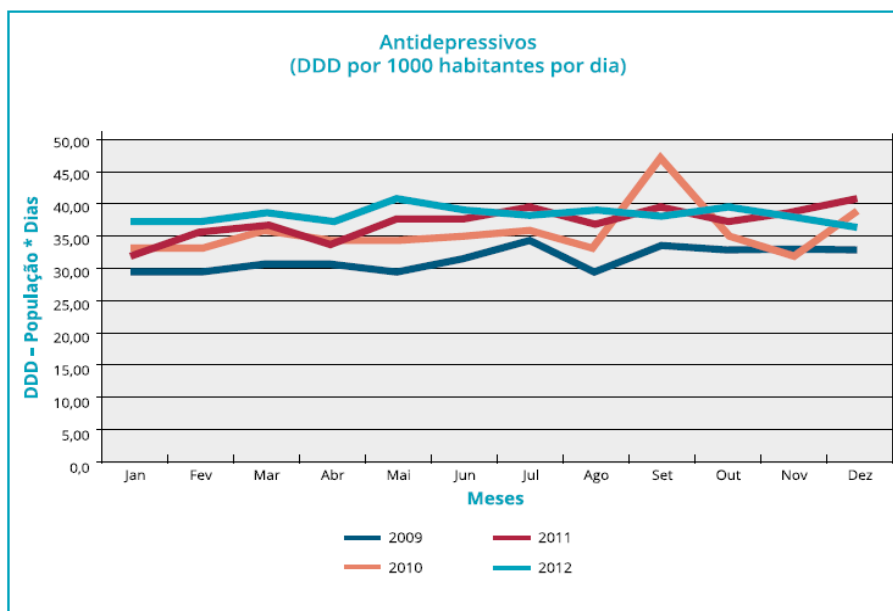
Os antidepressivos são medicamentos que ajudam a controlar a depressão. São os medicamentos mais utilizados em Portugal por vários motivos de saúde, não só para o tratamento da depressão, como também para outro tipo de doenças mentais (p.ex: esquizofrenia, Perturbação Obsessivo-Compulsiva) e doenças crónicas (p.ex: fibromialgia). Mas é importante expor e explicar o estado de saúde em que a população do país se encontra há mais de dez anos, através de estudos comprovados por entidades de saúde competentes e que serão mencionadas ao longo deste projeto.

De acordo com a Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Económico OCDE (2014), um estudo realizado para verificar o consumo de antidepressivos na Europa a partir do ano 2000, assinala um aumento do consumo para quase o dobro nos países europeus. Relativamente a Portugal há um aumento drástico, sendo que a Dose Diária Definida (DDD) em 2000 era de 35 doses diárias definidas por cada 1000 habitantes por dia (DHD), em 2012 aumentou para 85 DHD, como se pode observar no gráfico.



**Figura 1:** Consumo de antidepressivos no ano 2000 e 2012 na Europa

Outro estudo realizado em 2013 pela Direção-Geral da Saúde (DGS) mostra o consumo excessivo destes medicamentos entre 2009 e 2012. É analisado o consumo de medicamentos antidepressivos, por mês, em Portugal Continental (Figura 2).

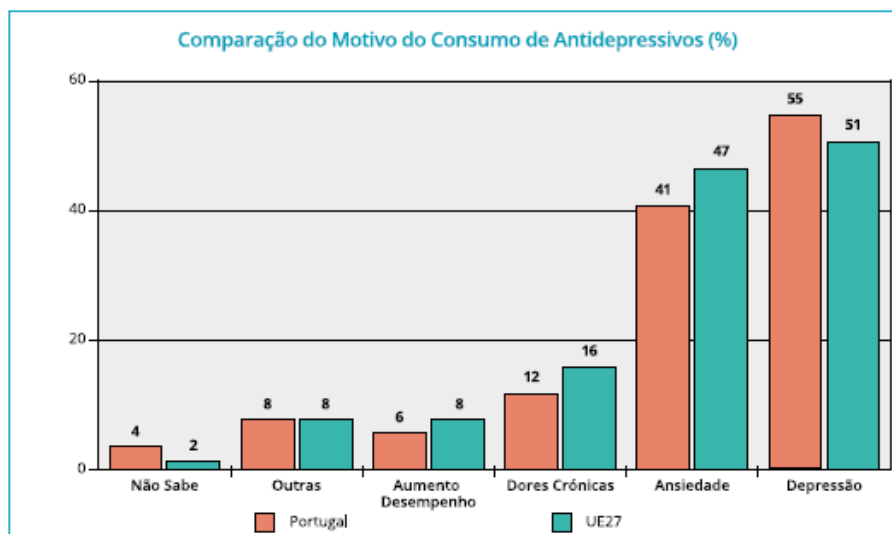


Fonte: SIM@SNS/SIARS (ACSS) 2013

**Figura 2:** Antidepressivos (DDD por 1000 habitantes por dia)

Verifica-se no gráfico da figura 2, que entre 2009 e 2012 até ao mês de agosto há um consumo entre 30 DDD e 40 DDD de antidepressivos. Em 2009 houve uma queda significativa no consumo de antidepressivos entre julho e agosto, enquanto em agosto no ano 2010 houve um aumento drástico no consumo, ultrapassando as 45 DDD e de seguida uma descida abrupta até ao mês de novembro.

No entanto, este consumo não se deve apenas a motivos de depressão. Tanto em Portugal como nos 27 países da União Europeia (UE27) são consumidos antidepressivos por outras razões, e nem sempre por motivos de saúde (Figura 3).



Fonte: Eurobarómetro 345, 2010

**Figura 3:** Comparação do motivo do consumo de Antidepressivos

Como demonstra o gráfico realizado pela DGS (2013), a depressão em Portugal é o motivo de saúde mais comum em que os portugueses consomem antidepressivos (55%). A ansiedade é um motivo de consumo ligeiramente mais baixo (41%) em relação ao consumo na UE27 (47%). No motivo “Aumento Desempenho”, “Outras” e “Não Sabe” são situações que poderão causar problemas de saúde graves às pessoas que consomem antidepressivos de forma desnecessária. De acordo com um inquérito realizado pela Deco Proteste (2013), um estudo foi realizado a 2069 portugueses e demonstra que um em cada quatro portugueses mostra sinais de dependência física ou psicológica, o que equivale a 250 mil portugueses adultos a consumirem ansiolíticos de forma incorreta. Este consumo excessivo faz com que o doente crie dependência ao medicamento e padeça no futuro problemas significativos ao nível da memória.

Quanto aos estimulantes, de acordo com a Associação de Ciclismo do Minho (2010), estes são substâncias que estimulam o Sistema Nervoso Central (SNC), nomeadamente o sistema cardíaco e metabólico. Os estimulantes, tais como as anfetaminas e a cocaína são substâncias que podem ser mortais após um determinado tempo de consumo. Os efeitos secundários mais comuns são insónias, alucinações, dependência física e psíquica, entre outros. A população consumidora destas substâncias é jovem, demonstrada pelo inquérito da *Health Behaviour in School-aged Children* (HBSC) em 2010 (Figura 4).

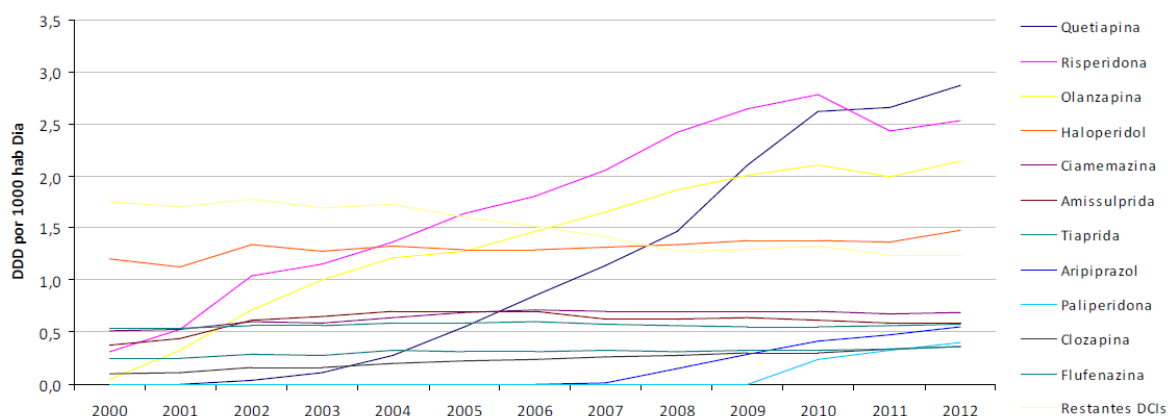
Vários tipos de drogas				
	Rapazes		Raparigas	
	Sim	Não	Sim	Não
Haxixe	10,7	89,3	7,0	93,0
Estimulantes	4,7	95,3	2,1	97,9
LSD	3,0	97,0	1,1	98,9
Cocaína	2,5	97,5	1,4	98,6

Fonte: HBSC 2013

**Figura 4:** Experimentação de vários tipos de drogas ilícitas, por tipo de droga e sexo, em Portugal (2010)

Como se observa no quadro acima, os estimulantes são a segunda droga mais consumida pelos rapazes (4,7) e a segunda mais consumida pelas raparigas (2,1), onde os rapazes prevalecem no consumo de drogas, não só em estimulantes como nas restantes apresentadas na figura 4.

Relativamente aos antipsicóticos, medicamentos utilizados para o tratamento de estados psicóticos, como a esquizofrenia, agitação psicomotora, mania, entre outros, são também substâncias consumidas excessivamente pelos portugueses. De acordo com Furtado (2013), entre o ano 2000 e 2012, houve um drástico aumento no consumo das principais substâncias ativas (antipsicóticos) (Figura 5).



**Figura 5:** Evolução da utilização das principais substâncias ativas (Antipsicóticos) entre 2000 e 2012

De acordo com o gráfico acima mencionado há um aumento abrupto no consumo de antipsicóticos no ano 2012. Inicialmente em 2000 houve um consumo consideravelmente baixo e constante, e a partir de ano 2001 deu-se início a um aumento significativo das substâncias ativas até ao ano 2012. Em relação à olanzapina e à

risperidona, Furtado (2013) afirma que houve uma redução no consumo destas substâncias devido a um alerta de segurança proveniente da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). De acordo com alerta emitido pelo Infarmed (2004), a Olanzapina não está indicada para o tratamento em doentes que sofrem de demência relacionada com psicose e/ou alterações do comportamento. A mesma entidade menciona também que a risperidona não deve ser utilizada no tratamento de sintomas relacionados com demência, mas que este não deve ser deixado de tomar de forma abrupta.

### **1.2.1. Antidepressivos e estimulantes**

Em relação aos artigos escolhidos; o primeiro artigo selecionado é um artigo científico de 11 páginas intitulado “Antidepressivos y estimulantes”. É o artigo 49 (pág.727-738), retirado do “Manual de Psiquiatria” e tem como autores dois médicos especializados em psiquiatria, Cristóbal Gastó e Víctor Navarro. De acordo com Cristóbal Gastó (2009, p.714), coordenador dos tratamentos biológicos, este artigo tem por objeto os medicamentos antidepressivos e estimulantes, em que os estudos clínicos destes medicamentos são cada vez maiores, onde surgem sempre novas moléculas com propriedades antidepressivas. Neste artigo é analisado ao pormenor o conceito dos medicamentos antidepressivos e dos estimulantes, a sua função na saúde do doente em termos médicos, nomeadamente, as substâncias presentes no medicamento para o combate às doenças mentais e crónicas. Os antidepressivos são classificados em seis tipos, cada um deles com várias possibilidades de medicação para o seu tratamento. É também efetuado um perfil farmacológico dos antidepressivos, um estudo clínico sobre a eficácia dos vários tratamentos da depressão, os efeitos adversos deste tratamento e um estudo sobre as novas moléculas antidepressivas.

### **1.2.2. Antipsicóticos**

O segundo artigo escolhido é um artigo científico de 18 páginas intitulado “Antipsicóticos”. Este artigo foi também retirado do “Manual de Psiquiatria”, artigo 50 (pág. 739-756), como já foi referido, tem como autores três médicos especializados em psiquiatria, Víctor Perez Solá, Juan Carlos Pascual e Rosario Pérez Egea. Cristóbal Gastó (2009, p.714) analisa este artigo como um resumo dos conhecimentos atuais sobre as várias famílias de antipsicóticos, a sua evolução e eficácia em geral. Os autores deste

artigo analisam o aparecimento dos novos antipsicóticos abordando os novos efeitos secundários que causam para a saúde das novas moléculas. São analisados também estudos recentes das diretrizes clínicas, tanto em fase aguda do transtorno como a longo termo.



## Capítulo II



## 2. Fundamentos teóricos

*“El trabajo del traductor requiere la utilización constante de los sentidos.”*

(Fonseca, 2006, p. 3)

A tradução pode ser relacionada com a música: é necessário saber lê-la e “tocá-la” antes de a revelar ao público. Na tradução é necessário saber ler o texto, traduzi-lo com qualidade e entregá-lo ao cliente. É um processo complexo que requer toda a atenção do tradutor para que este seja realizado com sucesso. Segundo Fonseca (2006, p. 4) o tradutor médico tem de ter os cinco sentidos da tradução médica:

- **Audição:** necessidade de verificar o ritmo e a sonoridade do texto traduzido;
- **Visão:** observar o texto traduzido, verificando se há possíveis erros de tradução;
- **Olfato:** pesquisa de fontes fidedignas para a realização da tradução, diálogo com os especialistas da área e aquisição de terminologia necessária para o texto em questão.
- **Tato:** verificação das condições de trabalho no sentido de ter ou não disponibilidade para realizar a tradução; possuir a capacidade de verificar se tem as competências necessárias para a tradução do texto em questão e/ou se o tradutor consegue concluir o mesmo no prazo estipulado.

- **Paladar:** fazer uma revisão do texto traduzido, de forma a concluir se o mesmo possui a terminologia necessária dum texto médico.

Um sexto sentido, **a intuição**, é um dos sentidos que engloba os outros cinco, de forma a verificar se algum dos sentidos esteve em falta ao longo da tradução.

### 2.1. A Tradução médica e as suas características

*“Translating is not a separate science, but it often does represent specialized skills and can also require aesthetic sensitivity.”*

(Nida, 2006, p. 11)

A tradução não consiste apenas em traduzir de uma língua para outra; é necessário saber interpretar o texto de partida e transmitir a informação para o texto de chegada. Esta ponte é o que permite distinguir a tradução feita por um tradutor, de uma feita por uma pessoa sem formação na área. Para ser possível traduzir um texto, independentemente da área é crucial haver formação por parte do tradutor, não só a nível linguístico e técnico-

científico como também a nível cultural. A tradução médica, portanto, é uma área muito específica que necessita de tradutores profissionais, com uma formação que lhes permita realizar este tipo de trabalho.

Segundo Năznea (n.d., p. 698), “o Inglês tornou-se a *língua franca* da escrita científica, em particular a escrita médica.” Embora a língua inglesa seja o meio preferencial de comunicação entre profissionais médicos, para que os seus artigos tenham um maior impacto na comunicação científica, os médicos recorrem a tradutores profissionais. No entanto, os tradutores não possuem formação suficiente para realizarem este tipo de tradução e os médicos não têm conhecimentos linguísticos para o fazer, daí a importância da formação do tradutor nesta área. Quando o tradutor adquire competências para tal, não invalida que não estabeleça contacto com o profissional médico, pois por muitas competências que o tradutor adquira na área médica, nunca terá conhecimento como o de um médico.

Outra razão que impede a grande parte dos médicos de realizar as traduções dos seus trabalhos deve-se ao facto da falta de capacidades tradutológicas, a escolha das línguas de trabalho que é também um fator importante que incapacita o profissional de realizar as suas próprias traduções e, por vezes, pela indisponibilidade para realizarem este tipo de trabalho. Dada esta situação, onde o tradutor irá realizar a tradução de um trabalho médico, para que seja possível efetuar uma tradução correta e com qualidade é necessário que o tradutor mantenha um diálogo constante com o profissional de saúde, expondo todas as questões e/ou dúvidas sobre o documento do cliente. A comunicação é crucial neste processo de tradução, pois uma má tradução neste âmbito pode contribuir para a perda de credibilidade não só do tradutor, mas principalmente do médico que escreveu o artigo.

No mundo da medicina existem vários tipos de tradução, tais como artigos científicos, relatórios clínicos, folhetos informativos de saúde, bulas, patentes, *softwares* médicos e manuais de instrução para equipamento médico, e estes necessitam de adaptação a nível cultural, uso de técnicas de tradução e dicionários eletrónicos. No que respeita às técnicas de tradução é bastante comum o uso de memórias de tradução devido à complexa terminologia médica, o que facilita o processo de tradução entre as respetivas línguas.

De acordo com Montalt e Davies (2007), existem aspetos a ter em consideração na tradução médica:

- **Âmbito de aplicação:** O artigo a ser trabalhado pertence à área da psiquiatria, inserida no estudo farmacológico, nomeadamente ao estudo de medicamentos antidepressivos, estimulantes e antipsicóticos.
- **Noções médicas:** Necessidade de possuir conhecimentos bem aprofundados sobre medicina para haver uma comunicação satisfatória entre o tradutor e o médico. Necessidade de haver formação por parte do tradutor e, sempre que necessário, obter ajuda de um profissional médico.
- **Terminologia e linguagem médica:** a linguagem médica é fundamental para haver coerência, clareza e veracidade nestes dois artigos.
- **Comunicação:** as traduções devem adequar-se ao público-alvo a que se dirige: neste trabalho é necessário haver uma comunicação com uma linguagem mais científica.
- **Tipologia médica:** neste caso, serão trabalhados dois artigos científicos sobre medicamentos do foro psiquiátrico (antidepressivos, estimulantes e antipsicóticos).

Relativamente à área de Farmacologia, as bulas dos medicamentos são, em grande medida, a ponte de comunicação entre duas línguas e duas culturas. Como define o Dicionário Priberam da Língua Portuguesa (DPLP) (<http://www.priberam.pt/dlpo/bula>), é um “folheto que normalmente acompanha um medicamento, de conteúdo informativo sobre composição, posologia, efeitos secundários (...)” A bula permite que o doente tenha a possibilidade de compreender a funcionalidade do medicamento a tomar sem ter de recorrer de forma constante a um médico para saber de informações médicas. Denota-se que, apesar da informação detalhada e simples na bula do medicamento, é fundamental que o doente perceba a funcionalidade do mesmo através do médico, sobretudo em casos em que o doente tenha um historial médico preocupante (trombos, diabetes, alergias de medicamentos, etc.)

De acordo com o *European Scientific Journal* foi realizado um estudo em Tirana, na Albânia, com o objetivo de analisar um dos grandes problemas das bulas dos medicamentos: a falta de tradução. Este país é um dos muitos que não possui informação médica traduzida para albanês e esse mesmo estudo demonstra que das 1500 pessoas que responderam ao inquérito, 35% afirmam que não tinham tradução das bulas dos medicamentos e 25% mencionam que necessitaram de ajuda de familiares e amigos para a compreensão das respetivas bulas (n.d.,p.39). Devido à falta de tradutores qualificados impede que haja a realização de uma tradução correta e que, ao mesmo tempo, a qualidade não esteja presente. A importância da qualidade neste caso de estudo é muito importante, pois é o processo que permite analisar a tradução, comprovando a veracidade da informação que foi transferida para o texto de chegada.

Portanto, este é um dos aspetos mais importantes ter em conta na área da farmacologia, pois a tradução é um forte meio de comunicação entre línguas que, garante a um público-alvo generalizado, acesso à informação médica necessária de forma mais simples e eficaz.

## **2.2. Os problemas presentes na tradução médica**

*“Good translating is the rewriting in the foreign language of the ideas contained in the original.”*

(Fischbach, 1962, p.462)

Na tradução médica, segundo Fischbach (1962), o objetivo de qualquer tradutor é tornar a sua tradução “invisível”, ou seja, o leitor não deve perceber que o texto foi traduzido, mas para que isso seja possível é necessário ter um tradutor especializado na área e que possua uma determinada experiência para o fazer, nomeadamente ter um ótimo domínio na sua língua materna e daí saber trabalhar com as palavras / estruturas sintáticas presentes no texto de partida.

No trabalho do tradutor é crucial haver um médico presente, para assim disponibilizar os seus conhecimentos relativos à terminologia médica, ou seja, o diálogo entre médico e tradutor é fundamental neste tipo de trabalho.

Um dos problemas também presentes na tradução médica é a terminologia. “A terminologia de disciplinas clínicas representa um grande desafio para qualquer tradutor” (Năznean, n.d. p.698). Como foi referido anteriormente, a língua inglesa é a língua principal de comunicação entre médicos, pois é através do inglês que os médicos estudam medicina, comunicam e apresentam conhecimentos entre eles. Contrariamente, apesar da língua inglesa nem sempre ser utilizada, “a influência do inglês é tão forte que muitas línguas simplesmente usam os termos em inglês em vez de procurarem por equivalentes” (Năznean, n.d. p.699). No entanto, os problemas linguísticos também estão presentes na área médica. A morfologia e a sintaxe são um dos problemas gramaticais mais comuns na tradução médica e a estrutura sintática é sobretudo um dos aspetos a ter em conta no processo de tradução, ou seja, “a estrutura sintática de uma língua impõe limites diferentes de maneira a que a mensagem esteja organizada na língua em questão, o que resulta em várias dificuldades nas traduções” (Năznean, n.d. p.699).

Uma das possíveis soluções para resolver os problemas de tradução é a necessidade de exigir que o trabalho de tradução seja realizado por profissionais

especializados, que neste caso será na área médica e que possuam alguma experiência de maneira a evitar erros, tais como a tradução literal e más traduções (erros ortográficos, gramaticais e problemas de sintaxe).

Segundo Fonseca (2006, p. 11) existe a possibilidade de evitar problemas de léxico, um dos grandes problemas na linguagem médica onde são apresentadas três soluções possíveis para o processo de tradução:

1. Consulta de textos paralelos, tais como livros médicos, artigos científicos e todo o material que pertença à área do texto a ser traduzido. Esta técnica é bastante útil também para a construção de um glossário médico;
2. A utilização de dicionários médicos fidedignos, tanto monolíngues como bilingues. Estas ferramentas de trabalho devem possuir a definição do termo a pesquisar para que o tradutor obtenha a informação necessária do mesmo, permitindo-lhe maior conhecimento para futuras traduções;
3. Como foi referido anteriormente é crucial o diálogo com um especialista na área médica para que este ajude a confirmar a terminologia utilizada pelo tradutor.

### **2.3. A importância da qualidade na tradução**

A compilação de documentos para iniciar o processo de tradução é um trabalho bastante complexo e para ser possível trabalhar numa tradução médica é essencial a qualidade fazer parte do processo de tradução. A qualidade provém do trabalho do tradutor e da experiência que possui, o que se insere também a área de especialização que trabalha. O primeiro aspeto a ter em consideração é o público-alvo a que se destina a tradução. Quando este não é dirigido a um público geral, cujos conhecimentos médicos são poucos ou nenhuns, a linguagem terá de ser menos técnica para que a informação seja compreensível. Nem toda a população possui habilitações e/ou cultura suficiente para compreender determinado tipo de escrita, o que justifica o facto de haver uma grande preocupação na redação de determinados textos. Relativamente a um público-alvo composto por profissionais médicos, a linguagem terá que ser bastante técnica e formal. Há uma terminologia própria, dirigida a profissionais de uma determinada área que tende ser utilizada. Contudo, a comunicação entre o médico e o paciente terá de ser simples e detalhada, de maneira a que o paciente compreenda a sua situação clínica. Segundo Heine (2003), “os tradutores médicos e intérpretes facilitam o processo de comunicação entre pacientes e médicos, porque uma falha na comunicação com um paciente pode conduzir a uma situação de risco de saúde, se, por exemplo, um médico não for capaz de obter

informação de um paciente.” Assim sendo, é essencial que um tradutor experiente garanta qualidade na tradução. O tradutor tem de possuir capacidade de “detetar erros em textos médicos” (Karwacka, 2014) e notificar esses mesmos erros ao cliente, para que a qualidade da tradução não seja afetada. As possíveis soluções para a eficácia de uma tradução com qualidade é o uso de ferramentas próprias: glossários e dicionários médicos.

Existem vários comportamentos que retiram qualidade à tradução, segundo Slobodzian-Taylor (2013, p.1):

**Texto de partida mal escrito:** o texto de partida é crucial para ser possível a realização de uma boa tradução. O mais pequeno erro no texto a traduzir pode alterar completamente o significado da frase. A presença de erros gramaticais é um dos problemas para o tradutor, pois este terá de entrar em contacto com o cliente e explicar a situação, e confirmar se se trata realmente de um erro para que não afete a tradução e esta possa ter o mínimo de qualidade necessária num texto médico;

**Más traduções:** como foi referido no tópico anterior sobre os problemas presentes na tradução médica, uma má tradução impede que haja qualquer tipo de qualidade num texto, independentemente da área a que se está a trabalhar. Por outro lado, um tradutor não especializado terá a tendência de traduzir termos médicos de forma literal e a sonoridade do texto não será compatível á de um texto médico.

**Falta de revisão:** a revisão é um dos processos mais importantes para garantir a qualidade na tradução médica. É neste processo que são utilizados os seis sentidos da tradução médica.

**Falta de tempo:** a pressão e a falta de tempo é uma das desvantagens na vida de um tradutor. O tradutor nem sempre tem a disponibilidade de estudar o texto de partida, tal como ler textos paralelos, verificar o tipo de vocabulário que é utilizado e até pedir o auxílio de um revisor para verificar a tradução final. É necessário que o tradutor mantenha a sua posição como profissional e que se aperceba que não tem possibilidade de mostrar trabalho com qualidade ao cliente no prazo que lhe foi estipulado. Ao assumir um trabalho que não pode cumprir atempadamente com o cliente, poderá causar complicações e daí perderá a credibilidade para com esse cliente. A honestidade, por vezes, é o que os clientes mais valorizam e fazem com que estes continuem a pedir os serviços aos mesmos profissionais de tradução médica.

O Infarmed, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., é o instituto responsável pelo controlo de medicamentos e produtos de saúde presentes no mercado em Portugal. O controlo de saúde deste instituto é de tal modo crucial, que possui uma série de normas, criadas com o intuito de fornecer apoio para os tradutores e para



que, deste modo, possam garantir a qualidade na tradução dos medicamentos. A deliberação nº85/CD/2010, referente ao tópico IV “Critérios de qualidade na tradução dos textos finais do resumo das características do medicamento (RCM), do folheto informativo (FI) e da rotulagem”, contém sete importantes processos para garantir a qualidade, nas quais a conformidade da tradução e o modelo *Quality Review of Documents* (QRD) pertencem ao processo da tradução. Este modelo possui uma série de regras a respeitar para garantir a qualidade da tradução médica e que cujo processo é realizado por uma equipa de linguistas que oferece assistência aos comités científicos da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a empresas de vendas de medicamentos, que nomeadamente traduzem a informação do produto e a sua rotulagem.

A Agência Europeia de Medicamentos (2015) disponibiliza as várias regras a seguir do modelo QRD:

1. Clareza, consistência e precisão da informação do produto a traduzir;
2. Análise da terminologia usada na tradução e a sua consistência com as versões originais;
3. Promover a legibilidade da informação do produto;
4. Rever e atualizar modelos de tradução para discussão nos comités científicos e para a informação do produto, garantindo assim o cumprimento das regras da União Europeia (UE) em produtos de saúde;
5. Contribuir para o desenvolvimento da compreensão comum na implementação da legislação e das normas relacionadas com a informação do produto e da rotulagem do mesmo.

À exceção das regras nº 4 e nº 5, ao longo da tradução dos dois artigos trabalhados foi possível seguir as normas deste modelo, de forma a garantir qualidade no texto de chegada.

## **2.4. Ferramentas utilizadas**

Ao longo deste projeto foi necessário o recurso a várias ferramentas para a realização do mesmo. Os textos paralelos foram uma das ferramentas mais importantes a utilizar no processo de tradução. Foi feita uma análise à terminologia que ambos os artigos médicos utilizavam, de modo a encontrar os textos paralelos ideais para ajudar na tradução. Como os termos utilizados são de foro psiquiátrico, nomeadamente nomes de medicamentos e das substâncias ativas de cada medicamento, a página web do Infarmed

foi um dos recursos mais utilizados para a compreensão da funcionalidade de cada medicamento, o que possibilitou uma melhor interpretação de todo o artigo médico.

Das diversas páginas web encontradas foram utilizadas pelos seguintes conteúdos:

- Definições dos medicamentos em fontes fiáveis

**Exemplos:**

- Reserpina: <http://medicosdeportugal.sapo.pt/glossario/reserpina>
- Hipotensão ortostática: <http://www.manualmerck.net/?id=49&cn=660>

- Estudos sobre o consumo destes medicamentos em Portugal (antidepressivos, estimulantes e antipsicóticos);

**Exemplos:**

- Direção Geral da Saúde: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-saude-mental-em-numeros-2013-pdf.aspx>
- *Health at Glance: Europe 2014*: [http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2014\\_health\\_glance\\_eur-2014-en](http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2014_health_glance_eur-2014-en)

- Artigos médicos sobre estes medicamentos.

**Exemplos:**

- *Potential Medical and Surgical Complications of Serotonergic Antidepressant Medications*:  
<http://www.psychiatry.utoronto.ca/wp-content/uploads/2013/05/1332171332-ComplicationsofSerotonergicAntidepressantMedications.pdf>
- *The Role of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Delirium*:  
<http://ectweb.pbworks.com/f/The+Role+of+Atypical+Antipsychotics+in+the+Treatment+of+Delerium.pdf>
- *Stimulant Misuse: Strategies to Manage a Growing Problem*:  
[http://www.acha.org/Continuing\\_Education/docs/ACHA\\_Use\\_Misuse\\_of\\_Stimulants\\_Article2.pdf](http://www.acha.org/Continuing_Education/docs/ACHA_Use_Misuse_of_Stimulants_Article2.pdf)

Ao longo desta pesquisa foram recolhidos vários termos médicos, fazendo assim um pré-glossário, permitindo uma melhor preparação para a realização do glossário propriamente dito.

Para a pesquisa de textos paralelos foi importante verificar a autenticidade dos mesmos. Essa autenticidade baseia-se nas informações disponíveis nas páginas web, nomeadamente os autores que escreveram o texto, a origem páginas web (nacional ou internacional) e se todos estes estão enquadrados na área médica.

Os dicionários são uma ferramenta crucial no trabalho do tradutor e com estes foi possível tirar algumas dúvidas sobre determinados termos. Embora o uso manual dos dicionários torna o processo mais moroso para o tradutor continua a ser uma ferramenta bastante útil e que é indispensável a sua utilização, pois nem sempre é possível encontrar o termo desejado. Nos dias de hoje é mais comum, mais eficaz e em constante atualização, a utilização dos dicionários *online*, tais como:

- **Priberam:** o Dicionário Priberam da Língua Portuguesa (DPLP) é um dicionário português que permitiu verificar algumas definições sobre termos médicos. Acessível em <http://www.priberam.pt/dlpo/Default.aspx>.

- **Infopédia:** pertencente à Porto Editora é um dicionário bastante fiável, cuja possibilidade de verificar definições de termos médicos, tais como nome de medicamentos foi bastante útil. Acessível em <http://www.infopedia.pt/>.

- **Linguee:** este dicionário multilingue é muito útil para os tradutores, pois permite ver o termo em contexto e a respetiva tradução. Neste dicionário, o tradutor tem de verificar se o termo que procura está correto ou não, pois há termos com vários significados e nem sempre está presente o termo que pretendemos. A vantagem de utilizar o Linguee é que permite verificar se a tradução que o dicionário disponibiliza é fidedigna ou não, através da fonte que se encontra anexada em cada proposta de tradução. Acessível em <http://www.linguee.es/>.

- **Manual Merck:** este dicionário médico foi bastante importante ao longo da análise dos artigos a traduzir, nomeadamente a secção dos fármacos e a secção das perturbações mentais. Estas permitiram uma melhor compreensão do que são fármacos e genéricos e o uso de determinados medicamentos. Os fármacos são produtos químicos que afetam de alguma forma o organismo e o seu funcionamento, enquanto os medicamentos genéricos possuem “a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência.” (Infarmed, 2015, p.1) Acessível em <http://www.manualmerck.net/>.

Apesar das ferramentas mencionadas anteriormente serem importantes para o processo de tradução, uma base de dados terminológica fidedigna também deve pertencer a este conjunto de ferramentas:

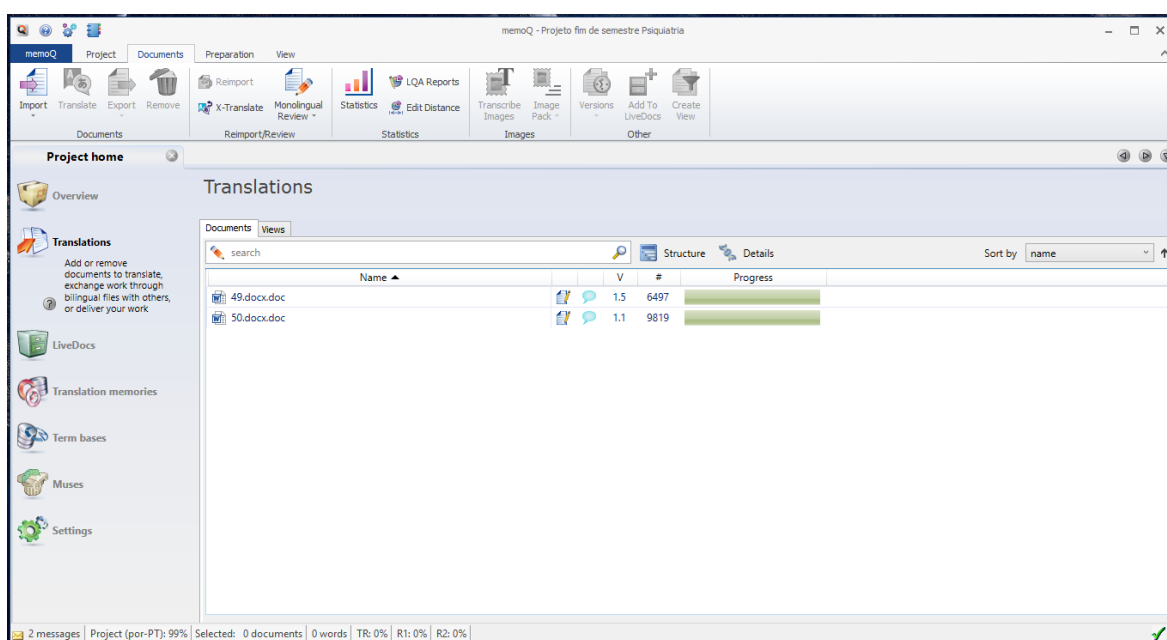
- **IATE:** é uma base de dados terminológica multilingue onde são inseridos termos nas várias áreas por profissionais e aprovados pela União Europeia de forma a garantir qualidade nas traduções dos termos.

Acessível em <http://iate.europa.eu/SearchByQueryLoad.do?method=load>.

Como foi referido anteriormente foram utilizados vários textos paralelos para a realização do glossário. Durante a sua construção foi necessária a verificação de um fidedigno:

- **Médicos de Portugal:** é um glossário médico português bastante construtivo em relação a termos médicos bastante complexos, o que permitiu uma maior eficácia para a construção do glossário médico, de foro psiquiátrico. Acessível em <http://medicosdeportugal.sapo.pt/>

Atualmente, as ferramentas de tradução (*Cat Tools*) são muito importantes para a realização de traduções. O Memo Q, ferramenta de tradução que providencia memórias de tradução, terminologia e tradução automática, não só foi escolhida para este relatório devido à eficácia que é trabalhar com esta ferramenta, como também a Kilgray Translation Technologies disponibiliza aos estudantes universitários da área da tradução, uma licença de um ano para que os estudantes possam adquirir experiência com esta *Cat Tool* que é bastante utilizada no mercado de trabalho.

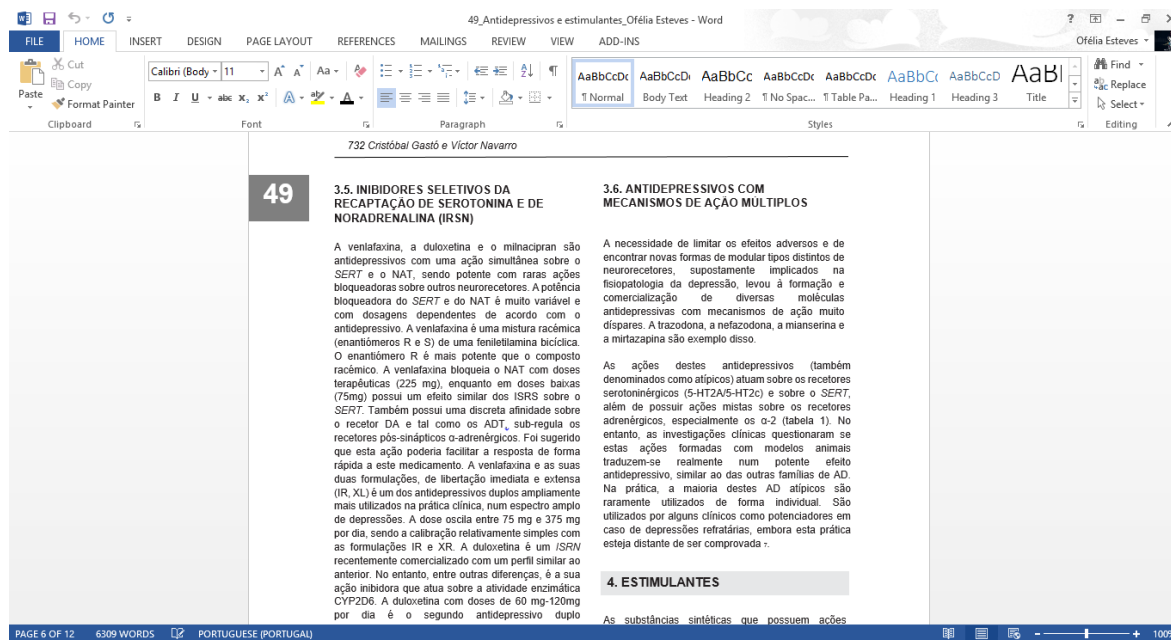


**Figura 6:** Apresentação dos documentos traduzidos.

O Memo Q possui várias vantagens, tais como:

- Disposição do Texto de Partida (TP) do Texto de Chegada (TC);
- Memórias de tradução;
- Base de dados terminológica;
- Notificação dos segmentos em falta no TC;

Após a realização das traduções no Memo Q foi utilizado o MS Word para a formatação dos artigos. Estes não necessitaram do Photoshop como ferramenta, visto que são artigos, sem qualquer tipo de imagens.



**Figura 7:** Formatação do artigo 49:Antidepressivos e estimulantes

## 2.5. Metodologia

“A tradução já não é vista como um ato puramente linguístico de mudança de código, mas como um ato comunicativo em que a mudança de língua é um entre muitos outros aspetos” (Graça, 2002)

Para ser possível a comunicação entre duas culturas é fundamental não só ter conhecimentos das mesmas, como também conhecer e valorizar as suas realidades. Assim sendo, o papel do tradutor consiste em saber tanto a língua como a cultura em que a mesma está inserida, para que assim possa haver uma comunicação correta e uma tradução fidedigna. No entanto, nem sempre é possível transmitir a informação do texto de partida de igual modo para o texto de chegada devido aos aspetos culturais e linguísticos, sobretudo na área médica. Para solucionar este problema, cabe ao tradutor selecionar e identificar os aspetos interculturais, o que torna um processo bastante complexo e com um nível de responsabilidade elevado para o tradutor.

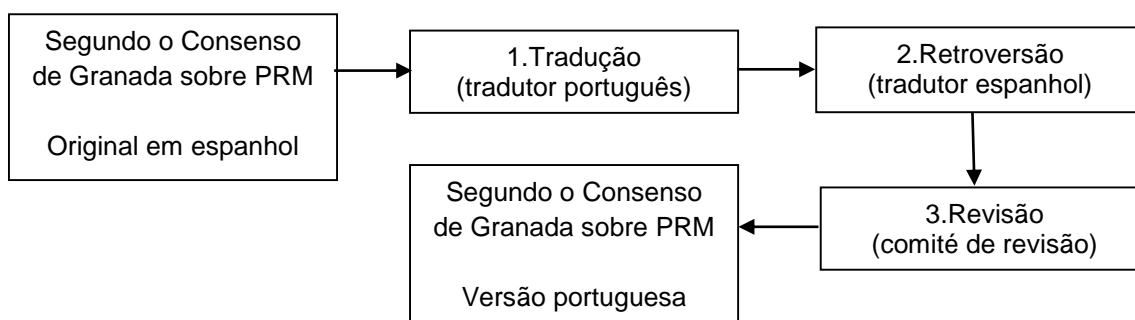
Baseando-se nas técnicas de Guillemín *et al* (1993), o Consenso de Granada adotou técnicas de tradução intercultural:

1. **Tradução:** é realizada uma tradução por um tradutor independente, cuja língua materna é o português (europeu), mas que não possui qualquer formação fármaco-terapêutica.
2. **Retroversão:** Segundo Guillemín *et al*, “devem ser efetuadas tantas retroversões quantas as traduções realizadas”. A retroversão tem como objetivo verificar a presença de erros ou má interpretação provenientes da primeira tradução. Este método é realizado por um tradutor nativo espanhol.
3. **Revisão:** Comparação do texto original com a tradução e com a retroversão, e correção dos erros detetados por um conjunto de especialistas, tanto portugueses como espanhóis, formados na área fármaco-terapêutica. Por fim, elaboraram a versão final do texto.

Os aspetos finais que os especialistas tiveram em consideração foram referentes à equivalência:

- I. **Semântica:** à equivalência no significado das palavras;
- II. **Idiomática:** devido às diferenças culturais não foi possível traduzir determinadas expressões, o que causou problemas de equivalência.
- III. **Experiencial:** necessidade de adaptar o texto original ao texto da cultura alvo;
- IV. **Conceptual:** à “equivalência dos conceitos e dos acontecimentos experienciados pelas pessoas na cultura alvo”, o que não deve ser só a nível semântico, mas também a nível conceptual.

Como foi mencionado anteriormente no estudo da qualidade na tradução é importante haver etapas ao longo do processo de tradução e segundo o Consenso de Granada possui um fluxograma deste processo sobre os Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM):



**Figura 8:** Fluxograma do processo de tradução intercultural de espanhol para português (europeu) do Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM).

Fonte: [http://www.ufpi.br/subsiteFiles/lapnex/arquivos/files/Segundo\\_Consenso\\_Granada.PDF](http://www.ufpi.br/subsiteFiles/lapnex/arquivos/files/Segundo_Consenso_Granada.PDF)

Todas estas técnicas são importantes para o processo de tradução, o que por vezes não são possíveis de realizar dado à falta de tempo e sobretudo de tradutores, pois grande parte da carga de trabalhos é dada apenas a um tradutor e que este tem que realizar todos estes passos de forma independente. À exceção do passo 2, foram utilizados os restantes, nomeadamente a tradução dos dois artigos e a revisão dos mesmos, o que contribuiu para uma maior eficácia na realização do processo de tradução.

## **2.6. Terminologia**

Na tradução médica, um dos aspetos fundamentais a ter em conta é a terminologia e é um dos aspetos mais complexos ao longo de uma tradução deste cariz.

Segundo Servente (n.d.), para que o tradutor consiga resolver a terminologia durante uma tradução de forma adequada deve seguir várias regras:

- O tradutor tem de ter a capacidade de verificar os diferentes problemas terminológicos presentes no texto;
- Procurar fontes de informação e conhecê-las minuciosamente, e recorrer a documentação apropriada para resolver o problema em questão para assim poder solucioná-lo;
- Ter os conhecimentos necessários para verificar a veracidade das fontes de informação e terminológicas a utilizar.

Uma das soluções bastante comuns a recorrer é o uso de glossários e a criação de um, na área na qual se está a trabalhar. Neste projeto foi importante a criação de um glossário, pois os textos contêm terminologia complexa, permitindo que esta ferramenta facilitasse a tradução dos artigos.

Esta ferramenta não só será útil para trabalhos futuros como tradutora mas também aos tradutores que poderão necessitar de terminologia médica mais centrada na área da psiquiatria.





### **Capítulo III**



### 3. Análise

#### 3.1. Análise do texto de partida

Após uma pesquisa sobre o tema dos artigos traduzidos seguem-se as respectivas análises dos textos de partida, um dos passos mais importantes no processo da tradução. Nesta análise os textos serão examinados individualmente, relativamente à tipologia e estrutura textual, vocabulário e público-alvo de cada artigo.

*(...) The translator is the expert in translational action. He is responsible for the performance of the commissioned task, for the final translation.*

(Vermeer, 2004)

Segundo Vermeer (2004), autor da *Skopostheorie*, o objetivo da tradução é alcançar um *skopos*, ou seja, uma finalidade/propósito. Deste modo compete ao tradutor resolver as dificuldades presentes no texto através de uma análise do mesmo, tanto do texto de partida (TP) como do texto de chegada (TC) até atingir o propósito final que será uma tradução correta e com qualidade. De acordo com esta teoria, o tradutor terá que verificar a melhor forma de “transportar” a informação do TP para o TC, tendo em consideração o público-alvo para assim poder realizar as respetivas alterações no vocabulário e na gramática de forma adequada, se necessário.

Nos dois artigos traduzidos foi necessário ter em conta os fundamentos mencionados anteriormente para que a informação do TP fosse “transportada” com qualidade para o TC.

Tanto o artigo “Antidepressivos e estimulantes” como o artigo “Antipsicóticos” têm um aspeto em comum; são artigos científicos, cujo vocabulário é de foro médico com terminologia específica na área da psiquiatria e que o público-alvo de ambos é coincidente: especialistas da área, nomeadamente médicos, farmacêuticos e estudantes tanto de Medicina como de Farmacologia.

Após a tradução foi possível verificar mediante um processo criado por Vinay e Darbelnet (citado em Munday, 2001: 56-60), onde é possível verificar diferenças entre o TP e o TC, e “identificar diferentes estratégias de tradução e procedimentos”. Estas técnicas estão divididas em duas partes: **tradução direta** e **tradução oblíqua**. Na tradução direta está presente a tradução literal, ou palavra por palavra, ou seja, terá de ser o mais semelhante possível entre as duas línguas em questão. A tradução oblíqua, por outro lado, é utilizada quando a tradução literal não é possível, pois o texto produzido na Língua de

Chegada (LC) pode ter significado diverso do original, não ter significado ou não ter correspondência no contexto cultural da LC.

Estas técnicas contam com um total de sete procedimentos: empréstimo, decalque, tradução literal, transposição, modulação, equivalência e adaptação, e estas serão expostas de acordo com a tradução realizada em ambos os artigos. Analisando a tradução direta:

- **Empréstimo:** A palavra da Língua de Partida (LP) é transferida diretamente para a LC, de modo a preencher lacunas semânticas na LC.

Artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes”:

**Exemplos:**

1. a. SERT (pág.47)  
b. *SERT* (pág.48)
2. a. DAT (pág.51)  
b. *DAT* (pág.52)

Nesta situação foi necessário inserir o significado das seguintes siglas em inglês, empréstimo que já se encontrava presente no texto de partida.

Artigo 50 “Antipsicóticos”:

**Exemplos:**

3. a. “Guideline de la APA (*American Psychiatry Association*)” (pág.79)  
b. “APA Guideline (*American Psychiatry Association*)” (pág.80)
4. a. “depot” (pág.81)  
b. “*depot*” (pág.82)

- **Decalque:** A expressão ou a estrutura da LP é transferida numa tradução literal. Tanto os empréstimos como os decalques se integram frequentemente na LC, apesar de, por vezes, com algumas transferências semânticas darem origem a falsos cognatos.

Artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes”:

**Exemplos:**

5. a. Inibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) (pág.45)  
b. Inibidor da monoamina-oxidase (IMAO) (pág.46)

- 6. a. Antidepressivos Tricíclicos (ADT) (pág.51)
- b. Antidepressivos Tricíclicos (ADT) (pág.52)

Artigo 50 “Antipsicóticos”:

**Exemplos:**

- 7. a. “...agonistas parciales.” (pág.73)
  - b. “...agonistas parciais.” (pág.74)
  - 8. a. “Síntomas extrapiramidales” (pág.81)
  - b. “Sintomas extrapiramidais” (pág.82)
- **Tradução literal:** é uma tradução palavra-a-palavra, mais frequente entre línguas da mesma família e culturalmente próximas. Esta deve ser sempre preservada, a menos que existam necessidades estruturais ou metalinguísticas que causem alterações na informação do texto de partida. Esta pode ser ainda considerada inaceitável quando:
    - transmite um significado diferente;
    - não tem significado;
    - é impossível por razões estruturais;
    - não tem uma expressão correspondente na LC;
    - não é compatível com o tipo de linguagem na qual está a ser trabalhada a tradução.

Artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes”:

**Exemplos:**

- 9. a. “...ciertos trastornos alimentarios como la bulimia nerviosa...” (pág.45)
- b. “...certos transtornos alimentares como a bulimia nervosa...” (pág.46);
- 10. a. “Derivado de la morfolinona.” (pág.49)
- b. “Derivado da morfolinona.” (pág.50)

Artigo 50 “Antipsicóticos”:

**Exemplos:**

- 11. a. “La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a un 1% de la población...” (pág.75)
- b. “A esquizofrenia é uma doença que afeta 1% da população...” (pág.76);
- 12. a. “Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos” (pág.75)
- b. “Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos” (pág.76)

Relativamente aos procedimentos da tradução oblíqua:

- **Transposição:** é a transferência de uma parte do discurso por outra sem mudar o sentido, isto é, quando há mudança da classe da palavra.

Artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes”:

**Exemplos:**

- 13. a.** “...sobre la NA en animales reserpinizados postulando-se el papel de esta monoamina en la fisiopatología de la depresión.” (pág.47)
- b.** “... com a NA em animais com reserpina, inserindo a função desta monoamina na fisiopatologia da depressão.” (pág.48)

Artigo 50 “Antipsicóticos”:

**Exemplos:**

- 14. a.** “Por otra parte, llamarlos tranquilizantes mayores es alejarse en exceso de su indicación primordial”. (pág.69)
- b.** “ Por outro lado, ao nomeá-los como tranquilizantes maiores seria afastar de forma excessiva a sua indicação primordial.” (pág.70);

- **Modulação:** altera o ponto de vista da LP. Este procedimento é justificável quando uma tradução literal ou uma transposição resulta em problemas gramaticais na LC.

Artigo 50 “Antipsicóticos”:

**Exemplos:**

- 15. a.** “Sustancias de abuso” (pág.87)
- b.** “Abuso de substâncias” (pág.88)

- **Equivalência:** a tradução é feita transmitindo o mesmo significado mas com recurso a diferentes meios estilísticos ou estruturais. É particularmente útil na tradução de expressões idiomáticas e provérbios.

Artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes”:

**Exemplo:**

- 16. a.** “...el síndrome de déficit de atención en el adulto” (pág.53)
- b.** “...no Distúrbio de Défice de Atenção no Adulto (DDA).” (pág.54)

Artigo 50 “Antipsicóticos”:

**Exemplo:**

17. a. “...la mayoría de programas de seguimiento tasan la prevalencia en un 1:1.000 como máximo.” (pág.95)
- b. “...a maioria dos programas de seguimento taxam no máximo a prevalência de 1 em cada 1000.” (pág.96)

- **Explicitação:** envolve a transferência de uma referência cultural quando uma situação na cultura de partida não ocorre na de chegada.

Artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes”:

**Exemplo:**

18. a. “AMP-PKA” (pág.51)
- b. “adenosina monofosfato cíclica com a proteína cinase A (cAMP-PKA)” (pág.52)
19. a. “IR” (pág.53)
- b. “IR (Libertação Imediata) ” (pág.54)

De acordo com Vinay e Darbelnet (citado em Munday, 2001: 59), nas sete técnicas de tradução anteriormente analisadas verificam-se o léxico, as estruturas sintáticas e a mensagem de cada um dos exemplos retirados nos dois artigos trabalhados.

É possível concluir que o papel do tradutor neste processo consiste em “escolher as opções disponíveis de forma a expressar as *nuances* da mensagem.” Foram realizados assim os cinco passos que o tradutor deve seguir durante o processo de tradução:

- Identificar as unidades da tradução;
- Examinar o texto da LP, avaliando o conteúdo descritivo, afetivo e intelectual das unidades;
- Reconstruir o contexto metalinguístico da mensagem;
- Avaliar os efeitos estilísticos;
- Produzir e rever o Texto de Chegada (TC).

Relativamente ao texto de partida foram encontrados alguns erros de nível:

## Gramatical

### Artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes”:

1. a. Erro: “...**el** efectos de los antidepressivos...” (pág.45 )  
b. Correção: “...**los** efectos de los antidepressivos...”
2. a. Erro: “...una minoría de pacientes depresivos **reciben** un tratamiento antidepressivo...” (pág. 45)  
b. Correção: “...una minoría de pacientes depresivos **recibe** un tratamiento antidepressivo...”

### Artigo 50 “Antipsicóticos”:

3. a. Erro: “La existencia de desorientación temporo-espacial **deben** sugerir al clínico esta posibilidad.” (pág. 95)  
b. Correção: “La existencia de desorientación temporo-espacial **debe** sugerir al clínico esta posibilidad.”
4. a. Erro: “...a lo largo de **un** varias semanas.” (pág. 81)  
b. Correção: “...a lo largo de **unas** varias semanas.”

## Ortográfico:

5. a. Erro: “diagnostico” (pág. 59 e pág.81)  
b. Correção: “diagnóstico”
6. a. Erro: “u” (pág. 87)  
b. Correção: “o”
7. a. Erro: “mas” (pág.87)  
b. Correção: “más”

Estas seriam algumas das correções a serem feitas no texto de partida, mas apesar desses erros, a tradução foi realizada de modo a que estes erros não se traspassassem para o texto de chegada, de forma a garantir qualidade no texto de chegada. Num caso real de trabalho, ou seja, onde seria possível comunicar com o cliente, este problema seria devidamente notificado ao mesmo, de maneira a que o cliente também ficasse com a informação de o que o texto de chegada não iria manter os erros do texto de partida, que seriam os erros ortográficos e gramaticais.



#### 4. Dificuldades na tradução

Ao longo do processo de tradução é normal depararmo-nos com dificuldades tradutológicas. Estas, por vezes, devem-se ao facto de haver mais que uma solução para o problema, daí o papel do tradutor ser crucial para este tipo de situações.

Foram várias as dificuldades encontradas ao longo do texto e que de seguida irão ser analisadas.

Tanto no artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes” como no Artigo 50 “Antipsicóticos” os problemas de tradução encontrados foram de tipo terminológico. Como já foi referido anteriormente estes artigos são de foro médico com uma terminologia bastante complexa, nomeadamente na área psiquiátrica e farmacológica, em que foi necessário a ajuda de um profissional (médico intensivista).

Ao longo desta análise de tradução serão expostos alguns exemplos onde foram encontradas dificuldades e as respetivas soluções.

Em relação ao artigo 49 “Antidepressivos e estimulantes”:

- Trastorno de ansiedad generalizada (TAG) = Perturbação de ansiedade generalizada (PAG)

Inicialmente optou-se por traduzir literalmente “Trastorno” por “transtorno”, mas não foi encontrada nenhuma informação médica que confirmasse o termo. Através da página web do Infarmed foi possível verificar que o termo “trastorno” é traduzido para “perturbação”. No Portal dos Psicólogos foi também possível confirmar o termo correto a utilizar para esta doença e a respetiva sigla.

- Infarmed. (23 de novembro de 2010). *Paroxetina Generis*. Obtido de INFARMED:[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=42742&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42742&tipo_doc=fi)
- Lima, C. F., & Oliveira, L. G. (n.d.). *A PERTURBAÇÃO DA ANSIEDADE GENERALIZADA*. Obtido de Psicologia: Portal dos Psicólogos: <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0018.PDF>

- Inibidores de recaptación de 5-HT/NA (ISRNS) – Inibidores seletivos de recaptação de 5-HT/NA (ISRSN).

De acordo com a sigla em espanhol, a ordem pela qual são colocados os termos serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) não está correta. Confirmou-se que em espanhol, a sigla segue a mesma ordem que no português, ou seja, “ISRSN”. Concluiu-

se que poderá ter sido erro proveniente dos autores que escreveram o artigo. Quanto às abreviaturas da serotonina e da noradrenalina, estas mantiveram-se de igual forma no TP. Visto que este artigo é dirigido a profissionais da área, as abreviaturas não necessitam de serem explicadas e os respetivos significados destes inibidores estão presentes na parte inicial do texto.

- Infarmed. (2 de janeiro de 2014). *Tramadol Basi*. Obtido de INFARMED: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=29912&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29912&tipo_doc=rcm)
- PydeSalud. (5 de junho de 2013). *Medicamentos antidepressivos*. Obtido de PydeSalud: <http://www.pydesalud.com/index.php/depresion/cuales-son-los-tratamientos/farmacos-antidepressivos>

➤ Adatanserina = Adatanserina

Este termo foi bastante difícil de traduzir, pois a informação sobre este medicamento é quase nula. Inicialmente traduziu-se para “Ketanserina”, pois após uma pesquisa sobre ambos os medicamentos percebeu-se que seria o melhor equivalente. No entanto, após o processo de revisão verificou-se que não poderia ser esse o termo devido à estrutura molecular de cada um. Por fim, após uma extensa pesquisa, através da página web EUR-Lex foi possível confirmar que o termo em português é traduzido da mesma forma que o termo em espanhol.

- Eur-Lex. (31 de outubro de 2008). *Jornal oficial da União Europeia*. Obtido de Eur-Lex: <http://old.eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32008R1031:PT:NOT>
- PubChem. (23 de maio de 2015). *Adatanserin*. Obtido de PubChem-Open Chemistry Database: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Adatanserin#section=To>
- PubChem. (23 de maio de 2015). *Ketanserin*. Obtido de PubChem-Open Chemistry Database: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3822>

➤ AMP-PKA = adenosina monofosfato cíclica com a proteína cinase A (cAMP-PKA)

Nesta situação foi necessária uma análise do significado deste termo. Para uma melhor compreensão do texto optou-se por traduzir a explicação do termo e entre parêntesis colocar a abreviatura. Foi necessário arranjar um equivalente até mesmo para a abreviatura, sobretudo para dar coerência à frase.

- Genese. (n.d.). *Adenosina monofosfato cíclico (cAMP) - ELISA*. Obtido de Genese: [http://www.gendiag.com.br/nossos\\_produtos/pesquisa/E90003Ge](http://www.gendiag.com.br/nossos_produtos/pesquisa/E90003Ge)

- HDRS, MADRS = *The Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), *The Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS)

As siglas por vezes são difíceis de compreender, sobretudo na área médica onde há uma vasta lista de siglas e que muitas são quase semelhantes, o que dificulta a compreensão de determinados textos. Optou-se então por colocar o significado de cada uma das siglas e estas entre parêntesis, de forma contribuir para uma melhor compreensão do texto.

Em relação aos outros termos médicos, nomeadamente os antidepressivos, estes foram de fácil resolução de tradução devido à informação extensa do Infarmed, do seu Prontuário terapêutico e do Vademecum.

- Caramona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Osswald, W., . . . Teixeira, A. A. (dezembro de 2012). *Prontuário Terapêutico*. (I. / Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Ed.) Obtido de Infarmed:  
[http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob\\_page.show?\\_docname=8944263.PDF](http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=8944263.PDF)
- Coelho, A., Pereira, M. E., Osswald, W., Nuetel, F., Isidoro, T., & Conde, V. (2005). *Vademecum*. Obtido de Infarmed:  
<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/VADEMECUM/vademecum.pdf>

Relativamente às dificuldades encontradas no artigo 50 “Antipsicóticos”:

- tranquilizante mayor = tranquilizante major

Inicialmente o termo fora traduzido para “tranquilizante maior”, mas na área médica esta solução não é aceite, pois nesta situação o texto refere-se a uma ação neuroléptica, ou seja, a um tranquilizante major.

- *Tranquilizante*. (2015). Obtido de Médicos de Portugal:  
<http://medicosdeportugal.sapo.pt/glossario/tranquilizante>

- Benztiazolilpiperazin = Benztiazolilpiperazina

Não foi possível encontrar este termo ou qualquer tipo de informação sobre o mesmo na Internet. Neste caso foi necessário recorrer a um profissional para obter uma tradução correta deste grupo farmacológico.

Estes foram os problemas encontrados nos dois artigos. Em relação à ferramenta Memo Q não tive qualquer problema ao longo da tradução, mas após a exportação do ficheiro para o MS Word houve desformatação do texto, o que causou alguma dificuldade a realizar a formatação de ambos os artigos.

#### **4.1. Revisão**

O processo de revisão é o último passo, muito importante a dar após a conclusão do tradução, pois é o que permite ao tradutor verificar se a sua tradução contém algum erro. Este processo deve ser feito passado algum tempo após a conclusão da tradução, para que deste modo seja possível ao tradutor encontrar os seus erros. Outra solução possível, bastante útil para situações em que o tradutor não possui tempo suficiente para fazer uma revisão é ler o texto de forma aleatória, permitindo assim que o tradutor verifique os erros com mais rapidez.

Quando se dá início à revisão deve-se ter em conta: a correspondência entre o TP e o TC; verificar a terminologia, o que neste processo foi crucial, pois continha alguns erros de tradução; a gramática e construções frásicas foram importantes para que estes dois artigos mantivessem o estilo comum de um artigo médico; por fim a apresentação dos artigos, nomeadamente a formatação de tabelas e do texto, que deve ser igual ao TP.

## **Capítulo IV**



## 5. Reflexão Crítica

A área de farmacologia sempre foi uma área de grande interesse para mim porque é um tema muito presente na nossa sociedade. Sempre que adoecemos, é através do mundo da saúde que obtemos tratamentos e possíveis curas. É uma área que se encontra em constante evolução e é um desafio entrar neste mundo como tradutora. Infelizmente, como foi referido anteriormente neste relatório, há países que ainda não possuem informação médica na sua língua materna e como consequência disso, muitas pessoas tomam medicamentos desnecessários e/ou em excesso, o que causa graves problemas de saúde e, por vezes, a morte. Este é um dos motivos principais pelo qual a área da saúde me cativa, não só pela variedade de informação médica a nível farmacológico (bulas de medicamentos, estudos de antibióticos, etc.), mas também por achar que todos devem ter acesso à informação da mesma e de qualidade na sua língua materna, informação essa que deverá ser “transportada” de maneira a que o público-alvo em geral compreenda o seu significado.

Graças a este projeto tive a oportunidade de explorar mais esta área, o que me permitiu adquirir muita mais experiência na área da farmacologia. Não só me deu mais competências a nível tradutológico, como tive a oportunidade de melhorar as técnicas e as teorias da tradução trabalhadas neste projeto a nível cultural e, sobretudo a nível técnico, nomeadamente o funcionamento dos antidepressivos, estimulantes e antipsicóticos. Os artigos traduzidos são temas muito atuais na nossa sociedade, ou seja, falam sobre medicamentos que, infelizmente, são consumidos em grandes quantidades pelos portugueses, daí a importância deste trabalho. Pretende-se com este projeto disponibilizar a informação necessária aos portugueses, área que é de grande importância na saúde pública e onde a informação da qualidade pode contribuir para a mudança dos hábitos de consumo inadequados ou desajustados aos problemas de saúde que se pretende tratar. Para o tradutor, este tipo de conhecimento é sempre enriquecedor para trabalhos futuros, nomeadamente artigos relacionados com a área da farmacologia e a terminologia médica que teve de ser utilizada neste projeto de tradução.

Traduzir numa área específica, nomeadamente na área médica, é um desafio constante, e confirmei isso com a tradução destes dois artigos. O que me surpreendeu antes de iniciar o processo de tradução foi achar que ambos os artigos não teriam um nível de dificuldade de tradução muito elevado, ou seja, que grande parte dos artigos poderiam ser traduzidos de forma literal, sobretudo os termos médicos, nomeadamente as abreviaturas e nomes dos medicamentos. Quando iniciei o processo de tradução houve

uma transformação muito grande na minha maneira de pensar. Apesar dos artigos parecerem simples, traduzi-los foi um desafio muito grande, pois foi necessário confirmar fontes fidedignas em relação a determinados termos. Houve também a necessidade de obter ajuda por parte de um médico intensivista, como já foi referido neste projeto, pois não havia informação sobre um medicamento, nomeadamente a benztiazolilpiperazina. Conclui que nesta área, por muito simples que o texto possa parecer tem sempre um nível de dificuldade, o que torna sempre desafiante traduzir na área médica.

Como acontece em todos os desafios há sempre dificuldades, e para conseguir ultrapassá-los foi necessário recorrer a várias estratégias, tais como a utilização de dicionários médicos e páginas web fidedignas mencionadas anteriormente neste projeto, para solucionar a tradução de vários termos médicos. Um exemplo de solução da tradução foi o termo “cheese syndrome/ efecto queso”, na qual recorri a várias fontes web para confirmar a tradução deste termo e foi necessário ler artigos sobre o mesmo para a compreensão do texto. Esta estratégia contribuiu para uma maior eficácia ao realizar estas pesquisas e analisar as possíveis soluções de tradução. A nível de ferramentas de tradução tive a oportunidade de me familiarizar mais com o Memo Q. O glossário foi outra ferramenta bastante útil neste processo, o que me permite utilizar este glossário para futuros trabalhos. Ao longo do processo de revisão dos dois artigos traduzidos verificou-se a importância do glossário, nomeadamente para a tradução das abreviaturas, tais como IRSN e nas doenças, como por exemplo a Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC) e Perturbação de Ingestão Compulsiva. Estas soluções tiveram que ser confirmadas de forma a não haver uma má tradução da abreviatura, e o mesmo se verificou com as doenças anteriormente mencionadas. Foi sobretudo importante verificar a definição de cada termo, de forma a estar coerente com o texto. O processo de revisão é um processo complicado e moroso, mas com a presença de um glossário há uma maior facilidade, no sentido de poder confirmar a tradução e recordar a informação necessária dos termos médicos que estão a ser analisados.

Em geral, considero este projeto bastante positivo pois abriu-me portas ao mundo da farmacologia em dois aspetos, não só a nível tradutológico como a nível médico e farmacológico. É uma área que sempre me despertou interesse, o que me incentiva a aprofundar os meus conhecimentos e melhorar como tradutora na área da saúde.



## 6. Bibliografia e Webgrafia

- Carvalho, Á. A. (2013). *Portugal Saúde Mental em Números*. Retrieved from Direção-Geral da Saúde: [http://www.fnerdm.pt/wp-content/uploads/2015/01/SaudeMentalemnumeros\\_2013.pdf](http://www.fnerdm.pt/wp-content/uploads/2015/01/SaudeMentalemnumeros_2013.pdf)
- Deco. (2013). Ansiolíticos e antidepressivos a mais. (J. P. Gouveia, Interviewer) Retrieved from <http://www.deco.proteste.pt/saude/medicamentos/noticia/ansioliticos-e-antidepressivos-a-mais>
- Fischbach, H. (1962). Problems of Medical Translation. *Bulletin of the Medical Library Association*, 50(3), 462.
- Fonseca, M. A. (2006). *Anatomía de una traducción médica*. Retrieved from Rhombus: [http://www.ulacit.ac.cr/files/careers/6\\_anatomadeunatraduccinmdica.pdf](http://www.ulacit.ac.cr/files/careers/6_anatomadeunatraduccinmdica.pdf)
- Furtado, C. (2013). *Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)*. Retrieved from Infarmed: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO\\_DE\\_FICHEIROS/psicofarmacos\\_relatorio2013.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/psicofarmacos_relatorio2013.pdf)
- Gastó, C. (2009). Tratamientos biológicos. In *Manual de Psiquiatría* (p. 714). Madrid: Ene Life Publicidad S.A. y Editores.
- Gastó, C., & Navarro, V. (2009). Antidepressivos y estimulantes. In *Manual de Psiquiatría* (pp. 727-738). Madrid: Ene Life Publicidad S.A. y Editores.
- Graça, A. (2002). *Cultura, tradução e vivência do significado*. Retrieved 2002, from Faculdade de Ciências Sociais e Humanas- Departamento de Estudos Alemães: <http://www.fcsh.unl.pt/deps7estudosalemanes/Airesgraca01.htm>
- Guillemin, F. B. (1993). *Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines*. J Clin Epidemiol.
- Health, E. M.-S. (consultado em abril 2015). *Working Group on Quality Review of Documents*. Retrieved from European Medicines Agency: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people\\_listing\\_000034.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000034.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd6)
- Heine, P. (2003). Best Methods for Increasing Medical Translators for Limited English Proficient Patients: The Carrot or the Stick? *Journal of Law and Health*, pp. 18 (1), 71.

- Helder Mota Filipe, e. (2010). *Deliberação nº85/CD/2010*. Lisboa: Infarmed.
- Infarmed. (2015). *Medicamentos genéricos*. Retrieved from Infarmed:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_MEDICAMENTOS\\_GENERICOS/#P1](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_MEDICAMENTOS_GENERICOS/#P1)
- Ivo, R. S. (2004). *Olanzapina- Acontecimentos adversos cerebrovasculares e aumento da mortalidade em doentes idosos com demência*. Retrieved from Infarmed: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8668216.PDF>
- Karwacka, W. (2014). *Quality assurance in medical translations*. Retrieved from The Journal of Specialised Translation:  
[http://www.jostrans.org/issue21/art\\_karwacka.pdf](http://www.jostrans.org/issue21/art_karwacka.pdf)
- Minho, A. d. (2010). *Não ao Doping - O que debes saber sobre Estimulantes*. Retrieved from Associação de Ciclismo do Minho:  
<http://www.acm.pt/index.php?cat=nao-ao-doping&perg=2>
- Montalt, V. (2007). *Medical Translation Step by Step: learning by drafting*. Manchester: St.Jerome Publishing.
- MUNDAY, Jeremy (2001). *Introducing Translation Studies: Theories and applications*. Oxon: Routledge
- Năznea, A. (n.d.). *Challenges faced by Medical Translators*. Retrieved from [http://www.upm.ro/cc12/volCCI\\_II/Pages%20from%20Volum\\_texteCCI2-82.pdf](http://www.upm.ro/cc12/volCCI_II/Pages%20from%20Volum_texteCCI2-82.pdf)
- Nida, E. (2006). *Theories of Translation*. Retrieved from Pliegos de Yuste:  
<http://www.pliegosdeyuste.eu/n4pliegos/eugeneanida.pdf>
- OECD. (2014). *Health at a Glance: Europe 2014, OECD Publishing*. Retrieved from <http://www.oecdilibrary.org/docserver/download/8114211e.pdf?expires=1431127530&id=id&accname=guest&checksum=94676ABFF040B2A38A2FDD3A96B8D2F9>
- Qendro Gentiana, M. L. (n.d.). Importance of the enforcement of the law and EU directives concerning translation of pharmaceuticals leaflets. *European Scientific Journal*, 39-40.
- Santos, H. e. (2004). *Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. Tradução intercultural de Espanha para Português (europeu)*. Retrieved from Acta Médica Portuguesa:  
<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1752/1329>

- Servente, E. L. (n.d.). *La terminología: representación y transferencia del conocimiento especializado*. Retrieved from Congresos De La Lengua:  
[http://congresosdelalengua.es/cartagena/ponencias/seccion\\_2/21/servente\\_estela.htm](http://congresosdelalengua.es/cartagena/ponencias/seccion_2/21/servente_estela.htm)
- Slobodzian-Taylor, K. E. (2013). *Mastermind Translations*. Retrieved from Medical translations that make us [sic!]:  
<http://www.mastermindtranslations.co.uk/medical-translations-that-make-us-sic/#.VTgXAYFViko>
- Vermeer, H. (2004). Skopos and Commission in Translational Action. In L. Venuti, *The Translation Studies Reader* (pp. Capítulo 17, 221-232). Londres: Routledge.
- Víctor Pérez Solá, J. C. (2009). Antipsicóticos. In *Manual de Psiquiatría* (pp. 739-756). Madrid: Ene Life Publicidad S.A. y Editores.



## **Apêndice**



## **Artigos e Tradução**

# Antidepresivos y estimulantes

49

Cristóbal Gastó y Víctor Navarro

## 1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos antidepresivos constituyen la terapéutica básica de la depresión y de diversos trastornos mentales de etiología muy diversa tales como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), las crisis de ansiedad y la agorafobia, la fobia social, ciertos trastornos alimentarios como la bulimia nerviosa, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) entre otras. Los estudios neurobiológicos de pacientes afectados de estos trastornos sugieren la existencia de una o varias disfunciones de los mecanismos de neurotransmisión que se corregirían total o parcialmente bajo tratamiento con antidepresivos. Estos fármacos son también útiles en el dolor crónico, en el síndrome de fatiga crónica y fibromialgia, y en ciertas adicciones (especialmente cocaína y tabaco). Aunque el consumo de antidepresivos parece extenso lo cierto es que todavía tan sólo una minoría de pacientes depresivos reciben un tratamiento antidepresivo correcto a las dosis y el tiempo necesarios. Los nuevos antidepresivos muestran escasos efectos secundarios comparados con los antidepresivos iniciales siendo su eficacia similar aunque no superior. Los fármacos estimulantes se utilizan básicamente en dos patologías: la narcolepsia y el déficit de atención. En pocos casos de depresión refractaria los estimulantes se han utilizado con la finalidad de potenciar el efectos de los antidepresivos durante cortos periodos de tiempo.

## 2. DESARROLLO DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y CONOCIMIENTO DEL MECANISMO DE ACCIÓN

La historia del descubrimiento de los antidepresivos ha sido ampliamente documentada<sup>1</sup>. De 1951 a 1960 se probaron, en diversas patologías mentales, fármacos desarrollados décadas atrás con acciones escasamente conocidas sobre el cerebro. Ya a inicios de la década de los 50 se habían reconocido seis tipos diferentes de neurotransmisores: acetilcolina (ACH), dopamina (DA), ácido gamma aminobutírico (GABA), noradenalina (NA), serotonina (5-HT) y sustancia P. La demostración por el equipo de Pletscher en 1955 del efecto sobre las monoaminas (NA y 5-HT) cerebrales de la iproniazida, un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) incrementando los bajos niveles de estas inducidos por la reserpina permitió avanzar sobre el mecanismo de la acción antidepresiva y sobre las bases fisiopatológicas de la depresión. Rápidamente se postuló que el efecto euforizante de este IMAO estaba determinado por cambios en las monoaminas cerebrales 5-HT y NA. Los ensayos clínicos con iproniazida y con imipramina (una molécula tricíclica) consolidaron los efectos antidepresivos de estas moléculas.

En los años 60 se demostró que los antidepresivos tricíclicos (ADT) imipramina y amitriptilina bloqueaban la recaptación de NA a nivel neuronal y este efecto dependía del tiempo de exposición al antidepresivo. Posteriormente se observó el efecto potenciador de



# Antidepressivos e estimulantes

49

Cristóbal Gastó e Víctor Navarro

## 1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos antidepressivos constituem a terapia básica da depressão e de diversos transtornos mentais de etiologia muito diversa, tais como a perturbação obsessivo-compulsiva (POC), as crises de ansiedade e a agorafobia, a fobia social, certos transtornos alimentares como a bulimia nervosa, a perturbação de ansiedade generalizada (PAG), entre outras. Os estudos neurobiológicos de doentes com estes transtornos indicam a existência de uma ou várias disfunções dos mecanismos de neurotransmissão, que poderão ser corrigidos total ou parcialmente sob o tratamento de antidepressivos. Estes medicamentos também são úteis para tratar a dor crónica, a síndrome da fadiga crónica e a fibromialgia, e em determinados vícios (especialmente na cocaína e no tabaco). Embora o consumo de antidepressivos pareça excessivo, o facto é que ainda há apenas uma minoria de doentes depressivos que recebe um tratamento antidepressivo correto, com as doses e tempo necessários. Os novos antidepressivos mostram escassos efeitos secundários em comparação com os antidepressivos iniciais, sendo a sua eficácia semelhante mas não superior. Os medicamentos estimulantes são utilizados basicamente em duas patologias: na narcolepsia e no défice de atenção. Nos poucos casos de depressão refratária (dAO) foram utilizados estimulantes com a finalidade de potenciar os efeitos dos antidepressivos durante curtos períodos de tempo.

## 2. DESENVOLVIMENTO DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS E CONHECIMENTO DO MECANISMO DE AÇÃO

A história da descoberta dos antidepressivos foi amplamente documentada<sup>1</sup>. Entre 1951 e 1960 foram testados, em diversas patologias mentais, medicamentos desenvolvidos décadas atrás, com ações pouco conhecidas sobre o cérebro. Já nos inícios da década de 50 foram reconhecidos seis tipos de neurotransmissores diferentes: acetilcolina (ACH), dopamina (DA), ácido gama-aminobutírico (GABA), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) e a substância P. A demonstração da equipa de Pletscher em 1955, do efeito das monoaminas (NA e 5-HT) cerebrais da iproniazida, um inibidor da monoamina oxidase (IMAO), que ao aumentar os baixos níveis desta por indução da reserpina permitiu avançar sobre o mecanismo da ação antidepressiva e sobre as bases fisiopatológicas da depressão. Rapidamente postulou-se que o efeito euforizante deste IMAO estava determinado pelas mudanças nas monoaminas cerebrais 5-HT e NA. Os ensaios clínicos com iproniazida e com imipramina (uma molécula tricíclica) consolidaram os efeitos antidepressivos destas moléculas.

Nos anos 60 demonstrou-se que os Antidepressivos Tricíclicos (ADT), imipramina e amitriptilina, bloqueavam a recaptção de NA a nível neurológico e este efeito dependia do tempo de exposição ao antidepressivo. Posteriormente, observou-se o efeito potenciador da

la desipramina (el metabolito activo de la imipramina), sobre la NA en animales reserpinizados postulándose el papel de esta monoamina en la fisiopatología de la depresión. Desafortunadamente esta primera hipótesis noradrenérgica no fue confirmada por los estudios clínicos. La desipramina, de potente efecto bloqueante de la NA, no era superior a la imipramina con doble efecto sobre la NA y la 5-HT.

A inicios de los años 70 se diseñaron diversas moléculas (maprotilina, clorimipramina, nortriptilina, protriptilina, entre otras) con potentes efectos antidepresivos y acciones diversas sobre las monoaminas cerebrales. Las características básicas de estos primeros antidepresivos fueron:

- Acciones sobre múltiples neuroreceptores.
- Importantes efectos adversos.
- Elevada letalidad por sobreingesta<sup>2</sup>.

Con la finalidad de superar estas limitaciones se diseñaron los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT (ISRS) (zimelidina, fluvoxamina, citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina). Algunos investigadores sospecharon que el simple bloqueo de la recaptación de monoaminas no explicaba el efecto antidepresivo. Para conseguir este efecto se requiere varias semanas mientras que el bloqueo de la recaptación se consigue en pocos minutos. Diversos trabajos posteriores demostraron que los ADT inducían una lenta subregulación del receptor  $\beta$ -adrenérgico y se pensó que este efecto se ajustaba mejor al tiempo requerido en la clínica para obtener una mejoría en el estado depresivo del paciente. Nuevos antidepresivos como la mianserina, mirtazapina y los inhibidores selectivos de recaptación 5-HT/NA (ISRNs) (venlafaxina, duloxetina y milnacipran) surgieron en función de los estudios experimentales sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos. La identificación y clonación de la proteína transportadora de 5-HT (SERT) permitió observar que la mayoría de antidepresivos actuaban inicialmente bloqueando esta estructura de la membrana neuronal y posteriormente induciendo una cascada de sucesos intracelulares hasta alcanzar el núcleo celular.

Actualmente sabemos que los antidepresivos actúan modulando mecanismos de transducción intracelular incrementando, entre otras acciones, la expresión genética de proteínas reguladoras de crecimiento neuronal (p. ej.: BDNF), asociadas a la supervivencia y muerte celular especialmente bajo condiciones de estrés<sup>3-5</sup>.

### 3. CLASIFICACIÓN

La mayoría de antidepresivos de uso común en la clínica incrementa la neurotransmisión monoaminérgica (5-HT, NA, o DA) bien directa o indirectamente. Convencionalmente se dividen en no-selectivos (ADT, antidepresivos atípicos e IMAO) y selectivos (ISRS y ISRN y nuevos AD). La no-selectividad se refiere al efecto sobre neuroreceptores que no parecen implicados con el mecanismo básico antidepresivo o sobre dianas terapéuticas distintas al simple bloqueo de la recaptación de monoaminas. No obstante tanto unos antidepresivos como otros, en mayor o menor medida, interaccionan con diversas estructuras neuronales y en este sentido todos los AD disponibles son relativamente poco específicos (tabla 1).

#### 3.1. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

La primera generación de IMAO (tranilcipromina, iproniazida, isocarboxácida, fenelzina, feniprazina, y nialamida) revolucionaron el tratamiento de la depresión. La inhibición de la MAO con estos fármacos es potente e irreversible. Aunque la tolerancia de estos fármacos es muy buena sus interacciones farmacológicas y alimentarias (efecto queso o efecto tiramina) han cuestionado su utilización rutinaria. Para los clínicos experimentados, sin embargo, en ciertas formas graves de depresión (p. ej.: depresión atípica y depresión refractaria) todavía siguen siendo fármacos de gran utilidad. La segunda generación de IMAO (p. ej.: selegilina) fallaron como antidepresivos aunque siguen utilizándose en la enfermedad de Parkinson. Finalmente el diseño de IMAO reversibles (moclobemida, rasagilina, toloxatone, befloxatone, brofaromina, entre otros) representan la tercera generación

desipramina (o metabolito ativo da imipramina), com a NA em animais com reserpina, inserindo a função desta monoamina na fisiopatologia da depressão. Infelizmente, esta primeira hipótese noradrenérgica não foi confirmada por estudos clínicos. A desipramina, com potente efeito bloqueador da NA, não era superior à imipramina com o dobro do efeito de NA e de 5-HT.

No início dos anos 70 foram concebidas diversas moléculas (maprotilina, clomipramina, nortriptilina, protriptilina, entre outras) com potentes efeitos antidepressivos e com diversas ações sobre as monoaminas cerebrais. As características básicas destes primeiros antidepressivos foram:

- Ações sobre múltiplos neuroreceptores.
- Efeitos adversos importantes.
- Elevada letalidade por Perturbação de Ingestão Compulsiva<sup>2</sup>.

Com a finalidade de contornar estas limitações foram concebidos inibidores seletivos de recaptação de 5-HT (ISRS) (zimelidina, fluvoxamina, citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina). Alguns investigadores suspeitaram que o simples bloqueio da recaptação de monoaminas não explicava o efeito antidepressivo. Para conseguir este efeito são necessárias várias semanas, enquanto o bloqueio da recaptação consegue-se em poucos minutos. Vários trabalhos posteriores demonstraram que os ADT induziam uma sub-regulação lenta do recetor  $\beta$ -adrenérgico e acreditava-se que este efeito ajustava-se melhor ao tempo necessário na clínica para obter uma melhoria no estado depressivo do doente. Novos antidepressivos como a mianserina, mirtazapina e os inibidores seletivos de recaptação de 5-HT/NA (ISRSN) (venlafaxina, duloxetina e milnacipran) surgiram em função dos estudos experimentais sobre o mecanismo de ação dos antidepressivos. A identificação e a clonagem da proteína transportadora de 5-HT (*SERT: serotonin transporter*) permitiu observar que a maioria dos antidepressivos atuavam inicialmente para bloquear esta estrutura da membrana neuronal e posteriormente para induzir uma cascata de sucessos intracelulares até alcançar o núcleo celular.

Atualmente sabemos que os antidepressivos atuam para modular os mecanismos de transdução intracelular e para aumentar, entre outras ações, a expressão genética das proteínas reguladoras do crescimento neuronal (p.ex. *BDNF: Brain-derived neurotrophic factor*), associadas à sobrevivência e à morte celular, especialmente sob condições de stresse<sup>3-5</sup>.

### 3. CLASSIFICAÇÃO

A maioria dos antidepressivos utilizados habitualmente numa clínica aumenta a neurotransmissão monoaminérgica (5-HT, NA ou DA), direta ou indiretamente. Convencionalmente são divididos em não-seletivos (ADT, antidepressivos atípicos e IMAO) e em seletivos (ISRS, ISRSN e novos AD). A não seletividade refere-se ao efeito sobre os neuroreceptores que não parecem estar envolvidos no mecanismo básico do antidepressivo ou sobre as metas terapêuticas distintas, ao simples bloqueio da recaptação de monoaminas. Contudo, como alguns antidepressivos em maior ou em menor grau interagem com diversas estruturas neuronais, neste sentido todos os antidepressivos disponíveis são relativamente pouco específicos (tabela 1).

#### 3.1. INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAO)

A primeira geração dos IMAO (tranilcipromina, iproniazida, isocarboxazida, fenelzina, feniprazina e nialamida) revolucionaram o tratamento da depressão. A inibição da monoamina oxidase (MAO) com estes medicamentos torna-se potente e irreversível. Embora a tolerância destes medicamentos seja muito boa, as suas interações farmacológicas e alimentares ("reação do queijo" ou efeito tiramina) foram questionadas na sua utilização rotineira. Contudo, para os médicos experientes, nalgumas situações graves de depressão (p.ex. depressão atípica e depressão refratária) ainda continuam a ser medicamentos de grande utilidade. A segunda geração dos IMAO (p.ex. selegilina) falhou como antidepressivo, embora continuem a ser utilizados na doença de Parkinson. Finalmente, ao formarem IMAO reversíveis (moclobemida, rasagilina, toloxatona, befloxatona, brofaromina, entre outros) representam a terceira geração dos IMAO.

TABLA 1. Principales antidepresivos con acciones selectivas sobre vías monoaminérgicas y con acciones múltiples sobre receptores cerebrales (continúa en la página siguiente)

VÍA	FÁRMACOS	ACCIONES
Monoaminérgica	ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS Imipramina Clomipramina Amitriptilina Nortriptilina	Bloqueo de la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina en estructuras corticolímbicas El bloqueo de los receptores colinérgicos (muscarínicos) es el responsable de los efectos adversos sobre la memoria y sobre el ritmo cardíaco, entre otros El bloqueo de los receptores $\alpha_1$ -adrenérgicos es el responsable de la hipotensión ortostática, entre otros efectos secundarios
	INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAOs) Iproniacida Fenelcina Tranilcipromina Moclobemida Befloxatone	Al bloquear la MAO provocan un aumento de los niveles de monoaminas (serotonina, noradrenalina y dopamina). Existe riesgo de crisis hipertensivas cuando el paciente ingiere alimentos con tiramina ("cheese syndrome"). Moclobemida y befloxtatone producen una inhibición reversible de la MAO que evita el riesgo de este síndrome
	INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Escitalopram	Bloquean de forma selectiva la bomba de recaptación de serotonina, sin efectos sobre otros receptores. Aunque no suponen una ventaja en cuanto a una mayor eficacia antidepresiva respecto a los antidepresivos tricíclicos, sí que presentan una mejor tolerancia y menos efectos adversos, especialmente, escasa cardiotoxicidad
	INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA Venlafaxina Milnacipram Duloxetina Desvenlafaxina	Mecanismo dual. Supuestamente tan eficaces como los antidepresivos tricíclicos, sin los efectos secundarios de estos. Supuestamente más rápidos en su respuesta antidepresiva
	INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA (ISRN) Reboxetina	Derivado de la morfolinona. No tiene acción serotoninérgica
	ANTIDEPRESIVO NORADRENÉRGICO SEROTONINÉRGICO ESPECÍFICO (NaSSA) Mirtazapina	Bloquea los receptores $\alpha_2$ -adrenérgicos presinápticos, tanto en neuronas noradrenérgicas como serotoninérgicas, aumentando la liberación de estos neurotransmisores. También produce un bloqueo selectivo de receptores serotoninérgicos postsinápticos tipo 2 y tipo 3, con lo que se evitan los efectos adversos propios del efecto serotoninérgico, es decir, náuseas y vómitos, cefaleas y disfunción sexual
	ANTIDEPRESIVOS CON ACCIONES ATÍPICAS Trazodona	Antagonismo sobre diferentes tipos de receptores serotoninérgicos (5HT <sub>2A</sub> , 5HT <sub>2C</sub> , 5HT <sub>3</sub> ) y receptores $\alpha_2$ -adrenérgicos
	INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE DOPAMINA (IRDA) Bupropión Radafaxina Hydroxibupropión	Inhibición selectiva de la recaptación de dopamina. Incrementa la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica frontocortical. Similar eficacia que otros antidepresivos con menos efectos secundarios serotoninérgicos. Acción sobre el abuso de tabaco por antagonismo de receptores nicotínicos

Tabela 1. Principais antidepressivos com ações seletivas sobre as vias monoaminérgicas e com ações múltiplas sobre os receptores cerebrais (continua na página seguinte)

VIA	MEDICAMENTOS	AÇÕES
Monoaminérgica	ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS Imipramina Clomipramina Amitriptilina Nortriptilina	Bloqueio da recaptação, tanto de serotonina como de noradrenalina em estruturas do sistema límbico. O bloqueio dos receptores colinérgicos (muscarínicos) é responsável pelos efeitos adversos na memória, no ritmo cardíaco, entre outros. O bloqueio dos receptores $\alpha$ 1-adrenérgicos é responsável pela hipotensão ortostática, entre outros efeitos secundários.
	INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAOs) Iproniazida Fenelzina Tranilcipromina Moclobemida Befloxadona	Ao bloquear a MAO é provocado um aumento dos níveis de monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina). Existe risco de haver crises hipertensivas quando o doente ingere alimentos com tiramina («reação do queijo»). A moclobemida e a befloxadona produzem uma inibição reversível da MAO, que evita o risco de haver esta reação.
	INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS) Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Escitalopram	Bloqueiam de forma seletiva a bomba de recaptação de serotonina, sem efeitos sobre os outros receptores. Embora não representem uma vantagem de maior eficácia antidepressiva nos antidepressivos tricíclicos, apresentam uma melhor tolerância e menos efeitos adversos, especialmente com escassa cardiotoxicidade.
	INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA (IRSN) Venlafaxina Milnaciprano Duloxetina Desvenlafaxina	Mecanismo duplo. São alegadamente tão eficazes como os antidepressivos tricíclicos, mas sem os efeitos secundários destes. Alegadamente são mais rápidos na resposta antidepressiva.
	INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA (ISRN) Reboxetina	Derivado da morfina. Não tem ação serotoninérgica.
	ANTIDEPRESSIVO NORADRENÉRGICO SEROTONINÉRGICO ESPECÍFICO (NaSSA) Mirtazapina	Bloqueia os receptores $\alpha$ 2-adrenérgicos pré-sinápticos, tanto em neurónios noradrenérgicos como serotoninérgicos, aumentando a libertação destes neurotransmissores. Também produz um bloqueio seletivo dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos tipo 2 e tipo 3, que com estes são evitados efeitos adversos, próprios do efeito serotoninérgico, ou seja, náuseas e vômitos, cefaleias e disfunção sexual.
	ANTIDEPRESSIVOS COM AÇÕES ATÍPICAS Trazodona	Antagonismo sobre os diferentes tipos de receptores serotoninérgicos (5HT2A, 5HT2C, 5HT3) e os receptores $\alpha$ 2-adrenérgicos.
	INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE DOPAMINA (IRDA) Bupropiona Radafaxina Hidroxibupropiona	Inibição seletiva da recaptação de dopamina. Aumenta a neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica do córtex pré-frontal. Eficácia similar aos outros antidepressivos, mas com menos efeitos secundários serotoninérgicos. Ação sobre o consumo excessivo de tabaco por antagonismo de receptores nicotínicos.

VÍA	FÁRMACOS	ACCIONES
<b>Glutamatergica (no monoaminérgica)</b>	Tianeptino	Actúa sobre los receptores glutamatérgicos NMDA y AMPA, favoreciendo la neurogénesis en el hipocampo, así como la plasticidad neuronal, evitando los déficit cognitivos
<b>Glucocorticoides (no monoaminérgica)</b>	INHIBIDORES DE SÍNTESIS Ketoconazol Metirapona Mifepristona	Disminuyen los efectos tóxicos sobre el tejido neuronal de los glucocorticoides (neuroprotección). Tienen importantes efectos secundarios (osteoporosis, obesidad, diabetes, etc.). No poseen efectos antidepresivos por sí solos
<b>Melatonina</b>	Agomelatina	Mejoría de las funciones fisiológicas anómalas en la depresión (sueño, apetito, etc.)
<b>Inhibidores de la recaptación de DA/NA/5-HT</b>	DOV	Posible efecto terapéutico en depresiones graves inhibidas
<b>Agonista 5-HT<sub>1A</sub> y antagonista 5-HT<sub>2</sub></b>	Adatanserina	Posible incremento de la respuesta AD y acortamiento de la latencia
<b>Modulador 5-HT</b>	AA21004	Elevada especificidad sobre el SERT
<b>Antagonistas CRF (corticotropin-releasing factor)</b>	CP 316.311 GW876008	Posible efecto en depresiones graves con desregulación del sistema HHA
<b>Antagonistas das neurocininas.</b>	Vestipitant	

TABLA 1. Principales antidepresivos con acciones selectivas sobre vías monoaminérgicas y con acciones múltiples sobre receptores cerebrales (continuación)

Desafortunadamente su eficacia clínica es discreta comparada con otras familias de antidepresivos.

muscarínicos, histamínicos, con los canales iónicos (especialmente cardiacos) y con receptores NMDA induciendo múltiples y en ocasiones graves efectos adversos.

### 3.2. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

Todos los ADT y algunos de segunda generación (p. ej.: maprotilina) interactúan con los transportadores de monoaminas (SERT, NAT) a nivel presináptico. Los clásicos ADT son escasamente específicos sobre estas estructuras moleculares de la membrana neuronal con una potencia de bloqueo enormemente variable. La mayoría de ADT no bloquean el transportador de dopamina (DAT) aunque pueden facilitar indirectamente la liberación de DA vía estructuras serotoninérgicas. La imipramina es el ADT prototípico de esta familia. Los ADT ejercen efectos potentes antagonizando con los receptores  $\alpha$ -2,

El efecto adverso más notable es su acción quinidínica (especialmente la amitriptilina) sobre el corazón interfiriendo con la conducción normal prolongando el intervalo QRS o QT pudiendo inducir arritmia cardíaca y parada cardíaca en condiciones de sobredosis. Los ADT inducen lentos cambios en la actividad neuronal. En última instancia activan la vía intracelular AMP-PKA con efectos sobre el CREB y el BDNF. Otros efectos asociados con la mejoría clínica en pacientes depresivos incluyen modificaciones en la sensibilidad de receptores glucocorticoides, y también la producción de prostaglandinas y de citokinas<sup>5</sup>.



VÍA	MEDICAMENTOS	AÇÕES
<b>Glutamatérgica (não monoaminérgica)</b>	Tianeptina	Atua sobre os recetores glutamatérgicos NMDA (N-metil D-Aspartato) e AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico) que favorecem a neurogênese do hipocampo, assim como a plasticidade neuronal, evitando os défices cognitivos.
<b>Glucocorticóides (não monoaminérgica)</b>	INIBIDORES DE SÍNTESES Cetoconazol Metirapona Mifepristona	Diminuem os efeitos tóxicos sobre o tecido neuronal dos glucocorticóides (neuroproteção). Têm importantes efeitos secundários (osteoporose, obesidade, diabetes, etc.). Por si mesmos, não possuem efeitos antidepressivos.
<b>Melatonina</b>	Agomelatina	Melhoria das funções fisiológicas anormais na depressão (sono, apetite, etc.).
<b>Inibidores da recaptação de DA/NA/5-HT</b>	DOV ( <i>triple reuptake inhibitor</i> )	Possível efeito terapêutico em depressões graves inibidas.
<b>Agonista 5-HT<sub>1A</sub> e antagonista 5-HT<sub>2</sub></b>	Adatanserina	Possível aumento da resposta do AD (Antidepressivo) e redução de latência.
<b>Modulador 5-HT</b>	AA21004	Elevada especificidade sobre o <i>SERT</i> .
<b>Antagonistas CRF</b>	CP 316.311 GW876008	Possível efeito em depressões graves com desregulação do eixo HHA.
<b>Antagonistas das neurocininas.</b>	Vestipitant	

Tabela 1. Principais antidepressivos com ações seletivas sobre vias monoaminérgicas e com ações múltiplas sobre os recetores cerebrais (continuação)

Infelizmente, a sua eficácia clínica é discreta em comparação com outras famílias de antidepressivos.

### 3.2. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

Todos os ADT e alguns de segunda geração (p.ex. maprotilina) interatuam com os transportadores de monoaminas [*SERT*, *NAT* (*noradrenaline transporter*)] a nível pré-sináptico. Os clássicos ADT são escassamente específicos sobre estas estruturas moleculares da membrana neuronal, com uma potência de bloqueio enormemente variável. A maioria dos ADT não bloqueiam o transportador de dopamina (*DAT*: *dopamine transporter*), embora possam facilitar indiretamente a libertação de DA através das estruturas serotoninérgicas. A imipramina é o ADT prototípico desta família. Os ADT exercem efeitos potentes, antagonizando com os recetores  $\alpha$ -2, muscarínicos, histamínicos, com

os canais iónicos (especialmente cardíacos) e com a indução de múltiplos recetores NMDA, e efeitos adversos em situações graves.

O efeito adverso mais notável é a sua ação quinidínica (especialmente a amitriptilina) sobre o coração, que interfere com a condução normal, prolongando o intervalo QRS ou QT, podendo induzir arritmia e paragem cardíaca em situações de sobredosagem. Os ADT induzem lentas alterações na atividade neuronal. Em última instância ativam a via intracelular da adenosina monofosfato cíclica com a proteína cinase A (cAMP-PKA) com efeitos sobre o *CREB* (*cyclic amp-response element binding protein*) e o *BDNF*. Outros efeitos associados com a melhoria clínica em doentes depressivos incluem modificações na sensibilidade de recetores glicocorticóides e também a produção de prostaglandinas e de citocinas<sup>5</sup>.

### 3.3. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

En base a la estructura química de los ADT derivada de los antihistamínicos se pensó que la imipramina y derivados al bloquear la recaptación de NA inducían potentes efectos motores mientras que su acción sobre la 5-HT era la responsable de la mejoría sobre el humor y sobre los aspectos cognitivos de la depresión. La mayoría ISRS derivan de la molécula difenhidramina y la fluoxetina de la fenoxifenilpropilamina. El éxito clínico y comercial de este último propició el rápido desarrollo de nuevas moléculas. La fluoxetina, citalopram, y zimelidina (esta última desechada por la inducción de Guillem Barré) son moléculas racémicas mientras que el escitalopram, la sertralina y la paroxetina son enantiómeros.

Los (S)-enantiómeros (como el escitalopram) son potentes y altamente selectivos bloqueantes del SERT. El escitalopram es superior clínicamente al citalopram debido a su acción estereoselectiva sobre dos lugares de unión específicos en la molécula del SERT<sup>6</sup>. De hecho el isómero R del citalopram bloquea este efecto y posee menos efectos antidepresivos que el enantiómero. La modulación alostérica del SERT es un punto de partida para el diseño de nuevas moléculas antidepresivas. La participación de la vía serotoninérgica en la depresión parece un hecho incontestable. Un aspecto importante de esta vía es la extrema sensibilidad a la acción de los estrógenos. De hecho los estrógenos interactúan no-competitivamente con los lugares alostéricos del SERT modificando los niveles de 5-HT del cerebro y en consecuencia del estado de humor.

Por su parte la sertralina es el único ISRS con una relativa potencia bloqueante de la recaptación de DA. La paroxetina posee efectos inhibidores de la sintetasa del óxido nítrico (con consecuencia clínicas no aclaradas) y la fluoxetina es el ISRS con una vida media más larga y un metabolito (norfluoxetina) activo con elevada afinidad por los receptores 5-HT<sub>2C</sub>. Los ISRS son antidepresivos de uso común en la práctica clínica prescribiéndose en diversas patologías de etiología muy diversa. Su escasa toxicidad explica este fenómeno clínico y social. No obstante su eficacia clínica en formas graves de depresión se ha cuestionado.

### 3.3. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA (IRN) Y DE DOPAMINA (IRD)

El éxito obtenido con los ISRS motivó el diseño de antidepresivos selectivos sobre el NAT. La reboxetina, un derivado de la morfolinona, posee una potente acción bloqueante del NAT sin los efectos típicos serotoninérgicos. Aunque, en la depresión, los estudios clínicos de comercialización dieron buenos resultados a corto y largo plazo su utilización en la práctica no se corresponde con su posible eficacia a nivel experimental. La reboxetina es una mezcla racémica de dos estereoisómeros, el enantiómero (S, S) es el más potente y de gran afinidad por el NAT. La reboxetina, al igual que los ADT, induce subregulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos postsinápticos aunque es mucho menos potente que la desipramina y la nortriptilina en el bloqueo de la recaptación de NA. No posee efectos cardiotoxicos sobre el intervalo QRS. La atomoxetina posee un efecto receptológico similar al anterior aunque carece de acción antidepresiva y su eficacia se ha situado en el síndrome de déficit de atención en el adulto.

En efecto diversos estudios experimentales y clínicos sostienen la necesidad de actuar sobre la vía serotoninérgica para conseguir un neto efecto terapéutico. No obstante, algunos antidepresivos como el bupropión carecen por completo de esta acción. El bupropión es una aminocetona, agente bloqueante del transportador dopaminérgico (DAT) introducida en EE.UU en el año 1985. Posee tres metabolitos activos, uno de los cuales (hidroxibupropión) es un potente inhibidor del DAT. En estudios animales el bupropión subregula (al igual que los ADT) los receptores  $\beta$ -adrenérgicos postsinápticos. Actualmente se disponen de varias formas de liberación. El IR, de tres tomas al día; el SR, de dos tomas al día y el XR (XL en Europa), de una toma al día. La formulación retardada (o XR/XL) minimiza los efectos adversos. En España disponemos de la presentación SR con indicación en deshabituación de la nicotina y de la XL con indicación en el tratamiento de la depresión mayor. Entre las características principales del bupropión cabe destacar su buena tolerancia, con muy bajo riesgo de efectos secundarios sexuales (según diversos estudios similar a placebo), y su escasa tendencia a favorecer el desarrollo de manías e hipomanías; este hecho permite entender por qué es un antidepresivo ampliamente utilizado en pacientes bipolares.



### 3.3. INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

Na base da estrutura química dos ADT, derivada dos anti-histamínicos, pensou-se que a imipramina e os seus derivados, ao bloquear a recaptação de NA induziam potentes efeitos motores, enquanto a sua ação sobre a 5-HT era a responsável da melhoria no humor e nos aspetos cognitivos da depressão. A maioria dos ISRS é derivada da molécula difenidramina e da fluoxetina da fenoxifenil propilamina. O êxito clínico e comercial deste último propiciou um rápido desenvolvimento de novas moléculas. A fluoxetina, o citalopram e a zimelidina (esta última foi posta de parte, resultante da indução de Guillem Barré) são moléculas racémicas, enquanto o escitalopram, a sertralina e a paroxetina são enantiómeros.

Os (S) - enantiómeros (como o escitalopram) são potentes e altamente bloqueadores seletivos do *SERT*. O escitalopram é clinicamente superior ao citalopram devido à sua ação estereo-seletiva de dois lugares, de união específicos na molécula do *SERT*<sup>6</sup>. De facto, o isómero R do citalopram bloqueia este efeito e possui menos efeitos antidepressivos que o enantiómero. O modulador alostérico do *SERT* é um ponto de partida para a formação de novas moléculas antidepressivas. A sua participação pela via serotoninérgica na depressão indica ser um feito incontestável. Um aspeto importante desta via é a extrema sensibilidade à ação dos estrogénios. De facto, os estrogénios interatuam de forma não competitiva com os lugares alostéricos do *SERT*, modificando os níveis de 5-HT do cérebro e em consequência, alterando o humor.

Por outra parte, a sertralina é o único ISRS com uma potência bloqueadora relativa, na recaptação de DA. A paroxetina possui efeitos inibidores da síntese do óxido nítrico (com consequências clínicas inexplicadas) e a fluoxetina é o ISRS com uma vida média mais longa e um metabolito (norfluoxetina) ativo com elevada afinidade pelos recetores 5-HT<sub>2C</sub>. Os ISRS são antidepressivos de uso comum na prática clínica que são prescritos em diversas patologias e etiologias. A sua escassa toxicidade explica este fenómeno clínico e social. No entanto, foi questionada a sua eficácia clínica em situações graves de depressão.

### 3.4. INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA (IRN) E DE DOPAMINA (IRD)

O êxito obtido com os ISRS motivou para a criação de antidepressivos seletivos sobre o NAT (transportador de noradrenalina). A reboxetina, um derivado da morfina, possui uma potente ação bloqueadora no NAT sem os efeitos serotoninérgicos típicos. Embora na depressão, os estudos clínicos de comercialização tenham dado bons resultados a curto e a longo prazo, na prática a sua utilização não corresponde com a sua possível eficácia a nível experimental. A reboxetina é uma mistura racémica de dois estereo-isómeros, o enantiómero (S,S) é o mais potente e com grande afinidade pelo NAT. A reboxetina, assim como os ADT, induz a sub-regulação dos recetores β-adrenérgicos pós-sinápticos, embora seja muito menos potente do que a desipramina e a nortriptilina no bloqueio da recaptação de NA. Não possui efeitos cardiotoxicos no intervalo QRS. A atomoxetina possui um efeito recetológico similar ao anterior, embora careça de ação antidepressiva e a sua eficácia verificou-se no Distúrbio de Déficit de Atenção no Adulto (DDA). Com efeito, diversos estudos experimentais e clínicos sustentam a necessidade de atuar sobre a via serotoninérgica para se conseguir um efeito líquido terapêutico. No entanto, alguns antidepressivos como a bupropiona carecem por completo desta ação. A bupropiona é uma aminocetona, um agente bloqueador do transportador de dopamina (*DAT*), introduzida nos Estados Unidos em 1985. Possui três metabolitos ativos, um dos quais (hidroxibupropiona) é um potente inibidor do *DAT*. Nos estudos feitos em animais, a bupropiona (assim como nos ADT) sub-regula os recetores β-adrenérgicos pós-sinápticos. Atualmente estão dispostas em várias formas de libertação. O *IR* (Libertação Imediata), de três vezes por dia, o *SR* (*Libertação Contínua*), duas vezes por dia e o *XR* [*XL* na Europa (*Libertação Prolongada*)] uma vez por dia. A formulação retardada (*XR/XL*) minimiza os efeitos adversos. Em Espanha é apresentado a sigla *SR*, indicada para a desabitação da nicotina e a sigla *XL* indicada para o tratamento da depressão maior. Entre as características principais da bupropiona, deve-se destacar a sua boa tolerância, com muito baixo risco de efeitos secundários sexuais (segundo diversos estudos similares ao placebo) e a sua escassa tendência em favorecer o desenvolvimento de manias e hipomania; este feito permite compreender por que é que um antidepressivo é amplamente utilizado em doentes bipolares.

### 3.5. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE 5-HT Y NA (IRSN)

La venlafaxina, la duloxetina y el milnacipran son antidepresivos con una acción simultánea sobre el SERT y NAT potente sin casi acciones bloqueantes sobre otros neuroreceptores. La potencia bloqueante del SERT y NAT es muy variable y dosis dependiente según el antidepresivo. La venlafaxina es una mezcla racémica (R y S enantiómeros) de una feniletilamina bicíclica. El R-enantiómero es más potente que el compuesto racémico. La venlafaxina bloquea el NAT a dosis terapéuticas (225 mg) mientras que a dosis bajas (75 mg) posee un efecto similar a los ISRS sobre el SERT. Además posee una discreta afinidad sobre el receptor DA, y al igual que los ADT, subregula los receptores post-sinápticos  $\alpha$ -adrenérgicos. Se ha sugerido que esta acción podría facilitar la respuesta relativamente rápida a este fármaco. La venlafaxina y sus dos formulaciones, de liberación inmediata y ampliada (IR, XR) es uno de los antidepresivos duales más ampliamente utilizados en la práctica clínica en un amplio espectro de depresiones. La dosis oscila entre 75 mg a 375 mg al día siendo la calibración relativamente simple con las formulaciones IR y XR. La duloxetina es un IRSN recientemente comercializado con un perfil similar al anterior. Entre otras diferencias, no obstante, es su acción inhibitoria sobre la actividad enzimática CYP2D6. La duloxetina a dosis de 60 mg-120 mg/ día es el segundo antidepresivo dual comercializado en España. Los estudios *in vitro* comparativos de selectividad sobre el SERT y NAT de ambos antidepresivos demuestran que la duloxetina es mas activo sobre el SERT que sobre el NAT con un perfil receptológico muy parecido a los ISRS especialmente a dosis inferiores a 60 mg/día<sup>7</sup>.

El milnacipran (no comercializado en España) posee un perfil receptorial similar a los anteriores. Estos agentes duales tienen ciertas ventajas terapéuticas sugeridas en base a diversos estudios experimentales. En modelos animales se ha observado un claro incremento de transmisión 5-HT, NA y DA en corteza prefrontal especialmente por la activación de los receptores noradrenergicos  $\alpha$ -1<sup>7</sup>.

### 3.6. ANTIDEPRESIVOS CON MECANISMOS DE ACCIÓN MÚLTIPLES

La necesidad de limitar efectos adversos y la de hallar nuevas formas de modular distintos tipos de neuroreceptores supuestamente implicados en la fisiopatología de la depresión llevó al diseño y comercialización de diversas moléculas antidepresivas con mecanismos de acción muy dispares. La trazodona, nefazodona, mianserina y mirtazapina son ejemplo de ello.

Las acciones de estos antidepresivos (denominados también atípicos) son sobre receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2c</sub>) y sobre el SERT además de poseer acciones mixtas sobre receptores adrenérgicos, especialmente  $\alpha$ -2 (tabla 1). Las investigaciones clínicas, no obstante, han cuestionado si estas acciones diseñadas con modelos animales se traducen realmente en un potente efecto antidepresivo similar al de otras familias de AD. En la práctica la mayoría de estos AD atípicos rara vez se utilizan solos. Algunos clínicos los manejan como potenciadores en casos de depresiones refractarias aunque esta práctica esta lejos de basarse en la evidencia<sup>7</sup>.

## 4. ESTIMULANTES

Las sustancias sintéticas que poseen acciones similares a la adrenalina y noradrenalina se denominan simpaticomiméticos y en términos convencionales estimulantes. Básicamente interactúan con los adrenoceptores (tipo  $\alpha$ ,  $\beta$  y dopaminérgicos) a nivel central y periférico. Las anfetaminas y derivados, la tiramina y la cocaína son algunos de estos agentes. Los efectos sobre el organismo y el estado mental son enormemente variados dependiendo del tipo de sustancia. Actúan sobre el sistema cardiovascular (usualmente incrementando la resistencia vascular, el ritmo cardíaco y la tensión arterial), inducen midriasis (vía  $\alpha$ -receptores del iris), broncodilatación (vía  $\beta$ -receptores), constipación (vía  $\alpha$ -receptores), detumescencia eréctil (vía  $\alpha$ -receptores), entre otras acciones. Sobre el cerebro los estimulantes liberan los neurotransmisores NA, DA y 5-HT induciendo euforia, nerviosismo, inquietud motora, insomnio, entre otros síntomas.

### 3.5. INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E DE NORADRENALINA (IRSN)

A venlafaxina, a duloxetina e o milnacipran são antidepressivos com uma ação simultânea sobre o *SERT* e o *NAT*, sendo potente com raras ações bloqueadoras sobre outros neuroreceptores. A potência bloqueadora do *SERT* e do *NAT* é muito variável e com dosagens dependentes de acordo com o antidepressivo. A venlafaxina é uma mistura racêmica (enantiômeros R e S) de uma feniletilamina bicíclica. O enantiômero R é mais potente que o composto racêmico. A venlafaxina bloqueia o *NAT* com doses terapêuticas (225 mg), enquanto em doses baixas (75mg) possui um efeito similar dos ISRS sobre o *SERT*. Também possui uma discreta afinidade sobre o recetor DA e tal como os ADT sub-regula os receptores pós-sinápticos  $\alpha$ -adrenérgicos. Foi sugerido que esta ação poderia facilitar a resposta de forma rápida a este medicamento. A venlafaxina e as suas duas formulações, de libertação imediata e extensa (IR, XL) é um dos antidepressivos duplos amplamente mais utilizados na prática clínica, num espectro amplo de depressões. A dose oscila entre 75 mg e 375 mg por dia, sendo a calibração relativamente simples com as formulações IR e XL. A duloxetina é um *ISRN* recentemente comercializado com um perfil similar ao anterior. No entanto, entre outras diferenças, é a sua ação inibidora que atua sobre a atividade enzimática CYP2D6. A duloxetina com doses de 60 mg-120mg por dia é o segundo antidepressivo duplo comercializado em Espanha. Os estudos *in vitro* comparativos de seletividade sobre o *SERT* e o *NAT* de ambos antidepressivos demonstram que a duloxetina é mais ativa no *SERT* do que no *NAT*, com um perfil recetológico muito parecido aos ISRS, especialmente com doses inferiores a 60 mg por dia<sup>7</sup>.

O milnacipran (não comercializado em Espanha) possui um perfil recetorial, similar aos anteriores. Estes agentes duais têm certas vantagens terapêuticas, apresentadas com base em diversos estudos experimentais. Em modelos animais foram observados um claro aumento de transmissões de 5-HT, NA e de DA no córtex pré-frontal, especialmente pela ativação dos receptores noradrenérgicos  $\alpha$ -1<sup>7</sup>.

### 3.6. ANTIDEPRESSIVOS COM MECANISMOS DE AÇÃO MÚLTIPLOS

A necessidade de limitar os efeitos adversos e de encontrar novas formas de modular tipos distintos de neuroreceptores, supostamente implicados na fisiopatologia da depressão, levou à formação e comercialização de diversas moléculas antidepressivas com mecanismos de ação muito díspares. A trazodona, a nefazodona, a mianserina e a mirtazapina são exemplo disso.

As ações destes antidepressivos (também denominados como atípicos) atuam sobre os receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2c</sub>) e sobre o *SERT*, além de possuir ações mistas sobre os receptores adrenérgicos, especialmente os  $\alpha$ -2 (tabela 1). No entanto, as investigações clínicas questionaram se estas ações formadas com modelos animais traduzem-se realmente num potente efeito antidepressivo, similar ao das outras famílias de AD. Na prática, a maioria destes AD atípicos são raramente utilizados de forma individual. São utilizados por alguns clínicos como potenciadores em caso de depressões refratárias, embora esta prática esteja distante de ser comprovada<sup>7</sup>.

## 4. ESTIMULANTES

As substâncias sintéticas que possuem ações similares à adrenalina e à noradrenalina são denominadas de simpaticomiméticas; em termos convencionais são estimulantes. Basicamente interagem com os adrenoceptores (tipo  $\alpha$ ,  $\beta$  e dopaminérgicos) a nível central e periférico. As anfetaminas e os seus derivados, a tiramina e a cocaína são alguns destes agentes. Os efeitos sobre o organismo e o estado mental são enormemente variados, dependendo do tipo de substância. Atuam sobre o sistema cardiovascular (normalmente aumentam a resistência vascular, o ritmo cardíaco e a tensão arterial), induzem midríases (via  $\alpha$ -receptores da íris), broncodilação (via  $\beta$ -receptores), constipação ( $\alpha$ -receptores), detumescência peniana (via  $\alpha$ -receptores), entre outras ações. No cérebro, os estimulantes libertam os neurotransmissores NA, DA e 5-HT, que induzem euforia, nervosismo, inquietação motora, insónias, entre outros sintomas.

La anfetamina es una fenilisopropilamina con un marcado efecto estimulante. Otras sustancias derivadas son la metamphetamine, la fenmetrazina, el metilfenidato, la pemolina y el modanilo, este último especialmente indicado en la narcolepsia. Este grupo de sustancias liberan NA y DA interactuando con las proteínas transportadoras de membrana sináptica. Las anfetaminas son sustratos para estas proteínas transportadoras (NAT, DAT y muy débilmente sobre el SERT) introduciéndose en la célula e interfiriendo con la vesícula transportadora de monoaminas (*vesicular monoamine transporter* [VMAT]) vaciando su contenido. Como consecuencia los niveles de NA y DA se incrementan en plasma rápidamente y decrecen simultáneamente el reservorio de monoaminas.

La cocaína, al contrario, inhibe de forma potente el DAT incrementando la DA a nivel sináptico. El éxtasis MDMA es un grupo de sustancias de diseño derivadas de la anfetamina (metilendioxi-anfetamina [MDMA]) con acciones similares a la anfetamina con la particularidad de poseer una acción preferencial sobre el transportador de 5-HT (SERT)<sup>8</sup>.

## 5. FARMACOLOGÍA

Los parámetros de absorción, biodisponibilidad, vida media, duración de la acción e interacciones farmacológicas son sobradamente conocidos de todos los AD comercializados (tabla 2).

TABLA 2. Perfil farmacológico de los antidepresivos

ANTIDEPRESIVOS	SELECTIVIDADE SERT VS NAT	RANGO DE DOSIS (MG)	ELIMINACIÓN (H)	ISOENZIMAS CYP	NIVEL PLASMÁTICO
<b>Tricíclicos</b>					
Imipramina	27	175-300	12	2D6, 2C19	175-300
Desipramina	0,05	125-300	30		-
Amitriptilina	8	100-200	16		100-250
Nortriptilina	0,24	75-150	30		60-150
Clomipramina	130	100-200	32		150-250
Doxepina	0,4	100-200	16		150-250
Lofepramina	0,05	150-250	-		-
<b>ISRS</b>					
Fluvoxamina	580	100-200	18	2D6, 2C9	100-200
Fluoxetina	300	20-40	50 (240)	2D6, 2C9	100-500
Paroxetina	300	20-40	22	2D6	30-100
Sertralina	1400	100-150	24 (66)	2D6	25-50
Citalopram	3500	20-40	36	2C19	75-150
Escitalopram	7128	20-40	30	2C19	40-80
<b>IRSN</b>					
Venlafaxina	120	75-225	-	2D6	-
Duloxetina	0,8-9	60-120	11	2D6	-
<b>IRD</b>					
Bupropión	5,7	200-300	14	2B6	-
<b>Atípicos</b>					
Maprotilina	0,002	100-225	48	-	200-400
Mirtazapina	-	15-45	16-30	2D6	-
Trazodona	53	150-200	6	2D6	800-1600
Nefazodona	1,8	200-400	3	3A3/4	-
<b>IRN</b>					
Reboxetina	0,002	4-12	3-13	-	-
<b>IMAO</b>					
Fenelzina	-	30-90	-	-	-
Tranilcipromina	-	10-60	1,5-2,7	-	-
Moclobemida	-	300-600	1-2	-	-

A anfetamina é uma fenilisopropilamina com uma capacidade de efeito estimulante. Outras substâncias derivadas são a metanfetamina, a fenmetrazina, a pemolina e o modanafil. Este último é especialmente indicado para a narcolepsia. Este grupo de substâncias libertam NA e DA, onde interagem com as proteínas transportadoras da membrana sináptica. As anfetaminas são substratos para estas proteínas transportadores (NAT, DAT e muito fracamente pelo SERT) em que é introduzido na célula e interfere com a vesícula transportadora de monoaminas [*vesicular monoamine transporter* (VMAT)] tornando vazio o seu conteúdo. Como consequência, os níveis de NA e de DA aumentam rapidamente no plasma e diminuem em simultâneo a reserva de monoaminas.

Pelo contrário, a cocaína inibe de forma potente o DAT, aumentando a DA, a nível sináptico. O ecstasy (MDMA) é um grupo de substâncias de formação, derivadas da anfetamina [metilendioxi-anfetamina (MDMA)] com ações similares à anfetamina, com a particularidade de possuir uma ação preferencial sobre o transportador de 5-HT (SERT)<sup>8</sup>.

## 5. FARMACOLOGIA

Os parâmetros de absorção, biodisponibilidade, vida média, duração da ação e interações farmacológicas são bem conhecidos por todos os AD comercializados (tabela 2).

TABELA 2. Perfil farmacológico dos antidepressivos

ANTIDEPRESSIVOS	SELETIVIDADE SERT VS NAT	INTERVALO DE DOSAGEM (MG)	ELIMINAÇÃO (H)	ISOENZIMAS CYP	NÍVEL PLASMÁTICO
<b>Tricíclicos</b>					
Imipramina	27	175-300	12	2D6, 2C19	175-300
Desipramina	0,05	125-300	30		-
Amitriptilina	8	100-200	16		100-250
Nortriptilina	0,24	75-150	30		60-150
Clomipramina	130	100-200	32		150-250
Doxepina	0,4	100-200	16		150-250
Lofepramina	0,05	150-250	-		-
<b>ISRS</b>					
Fluvoxamina	580	100-200	18	2D6, 2C9	100-200
Fluoxetina	300	20-40	50 (240)	2D6, 2C9	100-500
Paroxetina	300	20-40	22	2D6	30-100
Sertralina	1400	100-150	24 (66)	2D6	25-50
Citalopram	3500	20-40	36	2C19	75-150
Escitalopram	7128	20-40	30	2C19	40-80
<b>IRSN</b>					
Venlafaxina	120	75-225	-	2D6	-
Duloxetina	0,8-9	60-120	11	2D6	-
<b>IRD</b>					
Bupropiona	5,7	200-300	14	2B6	-
<b>Atípicos</b>					
Maprotilina	0,002	100-225	48	-	200-400
Mirtazapina	-	15-45	16-30	2D6	-
Trazodona	53	150-200	6	2D6	800-1600
Nefazodona	1,8	200-400	3	3A3/4	-
<b>IRN</b>					
Reboxetina	0,002	4-12	3-13	-	-
<b>IMAO</b>					
Fenelzina	-	30-90	-	-	-
Tranilcipromina	-	10-60	1,5-2,7	-	-
Moclobemida	-	300-600	1-2	-	-

Aunque las diferencias en estos parámetros de cada una de estas moléculas son importantes, todavía se desconoce qué peso tienen en el efecto clínico final. Desconocemos si la potencia del bloqueo de receptores o la afinidad por ellos se relaciona con la eficacia/efectividad clínica. La mayoría de AD se absorben muy bien por vía oral exceptuando la nefazodona. Las concentraciones séricas de los ADT se alcanzan a las pocas horas distribuyéndose ampliamente por todo el organismo.

En EE.UU, a diferencia de Europa, no existen formulaciones inyectables de AD de uso clínico<sup>9, 10</sup>. Esta vía de administración no ha demostrado poseer ninguna ventaja clínica frente a la vía oral mientras que sus efectos adversos pueden ser graves. Los ADT se acumulan en tejido cardíaco preferentemente (sobre todo la amitriptilina, desipramina, imipramina y nortriptilina) por lo que la determinación de niveles plasmáticos suele ser necesaria con la finalidad de no superar los 250 ng/ml (niveles > 500 ng/ml se asocian a parada cardíaca). Los ADT se metabolizan por el sistema oxidativo citocromo (CYP) hepático después de la glucuronconjugación.

Prácticamente todos los metabolitos hidroxilados de los ADT poseen actividad farmacológica (p. ej.: la nor-clorimipramina es un potente noradrenérgico). Los ISRS siguen la misma vía de metabolización con la excepción de que compiten con los CYPs. Notablemente la fluoxetina (y norfluoxetina), la fluvoxamina, y paroxetina ejercen un efecto inhibitorio potente sobre distintas enzimas del citocromo hepático incrementando los niveles plasmáticos de otros fármacos que utilizan la misma vía oxidativa<sup>11, 12</sup>. El citalopram, el escitalopram y la venlafaxina son leves inhibidores de este sistema oxidativo.

## 6. EFICACIA CLÍNICA Y NIVELES DE EVIDENCIA

Los estudios clínicos con psicofármacos invariablemente implican la determinación de síntomas subjetivos mediante cuestionarios o escalas diseñadas a tal efecto. Las limitaciones científicas de este método son enormes y todavía no superadas<sup>13</sup>. No debe sorprender por tanto que los porcentajes de eficacia con AD

se sitúen entre el 20% al 70% dependiendo del tipo de diseño, de los criterios de inclusión y exclusión, de la duración y de la financiación entre otros muchos factores.

Diversas revisiones recientes han cuestionado los beneficios reales de los nuevos antidepresivos tanto en sujetos adultos como en otras edades. Una extensa revisión que abarcó cerca de 20.000 pacientes en los que se evaluó siete nuevos antidepresivos no se observaron diferencias significativas entre ellos, frente a los viejos antidepresivos (usualmente tricíclicos) y al placebo. La reducción global de la depresión con tratamiento activo, en este estudio, fue de un 40% y de un 30,9% con placebo<sup>14</sup>. Un segundo estudio centrado en los ensayos sometidos y aprobados por la FDA en los que se comparaban de forma específica fármacos y placebo los autores hallaron diferencias estadísticamente significativas aunque los beneficios del fármaco parecían de escasa magnitud y de cuestionable valor clínico<sup>15</sup>. Recientemente se ha examinado las tendencias de publicación de los resultados con nuevos antidepresivos. Se concluyó que la tendencia general es la de exagerar los beneficios de los nuevos fármacos y de eludir la publicación de resultados negativos<sup>16</sup>. Uno de los problemas en este campo es la ausencia, en general, de cálculos sobre subgrupos de pacientes. Usualmente no se suele estratificar la muestra en función de subgrupo homogeneizándose el total de ella según un diagnóstico (p. ej.: depresión mayor) y de una puntuación en alguna escala (p. ej.: HDRS, MADRS, etc.). Al contrario en los estudios observacionales clínicos la estratificación por subgrupos suele ser la norma.

Otro aspecto importante que podría mejorar la calidad de los ensayos clínicos es un diseño de apareamiento de los casos. Los casos de cada muestra (fármaco vs placebo o fármaco vs fármaco) no suelen estar apareados respecto a posibles factores que pueden exhibir un efecto sobre la variabilidad de la respuesta. Esta medida es tan laboriosa que se elude en beneficio de alcanzar una diferencia global final sobre el total de la muestra. Sin embargo en la práctica clínica las muestras no están homogeneizadas y es importante conocer el grado de incertidumbre<sup>13</sup>. El problema de la comorbilidad y de la validez del diagnóstico en psiquiatría no se resuelve exclusivamente porque el estudio esté aleatorizado.



Embora as diferenças destes parâmetros de cada uma destas moléculas sejam importantes, ainda se desconhece a sua importância no resultado clínico final. Desconhecemos se a potência do bloqueio de recetores ou a afinidade destes se relaciona com a eficácia/efetividade clínica. A maioria dos AD são muito bem absorvidos oralmente, exceto a nefazodona. As concentrações séricas dos ADT são alcançadas em poucas horas, sendo massivamente distribuídas por todo o organismo.

Ao contrário da Europa, nos Estados Unidos não existem formulações injetáveis de AD para uso clínico<sup>9,10</sup>. Esta via de administração não demonstrou possuir nenhuma vantagem clínica frente à via oral, enquanto os seus efeitos adversos podem ser graves. Os ADT acumulam-se sobretudo no tecido cardíaco (sobre toda a amitriptilina, desipramina, imipramina e nortriptilina), pelo que a determinação de níveis plasmáticos costuma ser necessária para não superar os 250 ng/ml (níveis > 500 ng/ml associam-se à paragem cardíaca). Os ADT metabolizam-se pelo sistema oxidativo do citocromo P450 (CYP) hepático após da glucoconjugação.

Praticamente todos os metabolitos hidroxilados dos ADT possuem atividade farmacológica (p.ex. a clomipramina é um potente noradrenérgico). Os ISRS seguem a mesma via de metabolização, com a exceção que competem com os CYPs. Notavelmente a fluoxetina e a norfluoxetina, a fluvoxamina e a paroxetina exercem um efeito inibitório potente, sobre as enzimas distintas do citocromo hepático, que fazem aumentar os níveis plasmáticos de outros medicamentos que utilizam a mesma via oxidativa<sup>11,12</sup>. O citalopram, o escitalopram e a venlafaxina são leves inibidores deste sistema oxidativo.

## 6. EFICÁCIA CLÍNICA E NÍVEIS DE EVIDENCIA

Os estudos clínicos com psicofármacos implicam invariavelmente a determinação de sintomas subjetivos, mediante os questionários ou escalas formadas para tal efeito. As limitações científicas deste método são vastas e ainda não estão superadas<sup>13</sup>. Não é surpreendente que as percentagens de eficácia com os AD estejam entre

os 20% e 70%, dependendo do tipo de formação, dos critérios de inclusão e de exclusão, da duração e do financiamento, entre muitos outros fatores.

Várias revisões recentes questionaram os benefícios reais dos novos antidepressivos, tanto em sujeitos adultos como noutras idades. Uma extensa revisão que abrangeu cerca de 20.000 doentes, em que sete novos antidepressivos foram avaliados, não foram observadas diferenças significativas entre eles, frente aos velhos antidepressivos (geralmente tricíclicos) e ao placebo. Neste estudo, a redução global da depressão com o tratamento ativo foi de 40% e com o placebo foi de 30,9%<sup>14</sup>. Um segundo estudo centrado nos ensaios submetidos e aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*), onde se compararam de forma específica os medicamentos e placebo, os autores encontraram diferenças bastante significativas nas estatísticas, embora os benefícios do medicamento pareçam de escassa magnitude e de valor clínico questionável<sup>15</sup>. Recentemente foram examinadas as tendências de publicação dos resultados com os novos antidepressivos. Foi concluído que a tendência geral é exagerar nos benefícios dos novos medicamentos e de iludir a publicação dos resultados negativos<sup>16</sup>. Um dos problemas neste campo é, em geral, a ausência de cálculos nos subgrupos dos doentes. Geralmente, não é comum estratificar a amostra em função do subgrupo, em que se homogeneiza a totalidade do mesmo, segundo um diagnóstico (p.ex: depressão maior) e de uma pontuação numa determinada escala [p. ex.: *The Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), *The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), etc.]. Ao contrário dos estudos observáveis clínicos, é comum a norma da estratificação por subgrupos.

Outro aspeto importante que poderia melhorar a qualidade dos ensaios clínicos é um desenho para emparelhar os casos. Os casos de cada amostra (medicamento vs placebo ou medicamento vs medicamento) não é comum estarem emparelhados, conforme os possíveis fatores que podem exibir um efeito sobre a variabilidade da resposta. Esta medida é tão trabalhosa, que é evitada em prol de se alcançar uma diferença global final sobre o total da amostra. Contudo, na prática clínica, as amostras não estão homogeneizadas e é importante conhecer o grau de incerteza<sup>13</sup>. O problema da comorbidade e da validade do diagnóstico em psiquiatria não se resolve exclusivamente devido ao estudo estar feito de forma aleatória.

Otro problema no menos importante es si la efectividad observada en un ensayo normalizado se mantiene con el paso del tiempo. En general no se cuantifica la mejoría de síntomas depresivos ni de la calidad de vida con los nuevos antidepresivos a los seis meses de tratamiento una vez finalizados los ensayos aleatorizados previos. En este sentido se ha sugerido que los beneficios reales de una nueva molécula a largo plazo solía exagerarse en la mayoría de estudios<sup>17</sup>.

Finalmente otra cuestión importante en el campo de los trastornos afectivos es la necesidad de estudios de nuevas moléculas con pacientes hospitalizados graves. En efecto, la mayoría de estudios controlados con nuevas moléculas se realizan con pacientes ambulatorios afectados de una extensa gama de síntomas afectivos y comportamentales. Estos pacientes se suelen reclutar según la intensidad de la sintomatología más que por categorías de trastornos.

No resulta extraño observar entonces que moléculas con acciones diversas a nivel experimental den los mismos resultados positivos en estos casos<sup>18</sup>. Dado que la psiquiatría es una ciencia observacional se requiere tiempo y muchas líneas de evidencia para comprobar sus hipótesis. No disponemos de ningún ensayo de laboratorio que abarque una amplia serie de eventos que sin duda suceden durante uno o dos tratamientos tanto en el mundo real como en un ensayo<sup>13</sup>. Aunque se dispongan de escalas excelentes se pueden cometer serios errores sistemáticos de medida, especialmente en condiciones donde no es posible la replicación.

Además de los problemas que suscitan los ensayos clínicos, otro problema son las guías clínicas oficiales. Dos importantes guías, la NICE y la publicación de la *American Psychiatry Association* (APA) discrepan en algunos aspectos<sup>19</sup>. La NICE sostiene que la proporción riesgo/beneficio de los AD en las depresiones no-graves (*mild depression*) es pobre y aboga por la utilización solamente de alguna forma de psicoterapia. En las depresiones moderadas y graves la recomendación de esta guía son los AD (especialmente ISRS) asociados a psicoterapia. En efecto aunque hace algunos años la efectividad era el primer criterio en la elección terapéutica los riesgos de efectos adversos y la elección del paciente se han incorporado

en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica real y están cambiando sustancialmente la manera de enfocar el síndrome depresivo.

## 7. EFECTOS ADVERSOS

Los ADT inducen importantes efectos adversos, como sequedad de boca, visión borrosa, constipación, retención urinaria, náuseas, sedación, hipotensión postural y arritmias cardíacas. Una sobredosis de estos fármacos induce alteraciones en la conducción cardíaca, convulsiones, fallo respiratorio, coma y muerte. Los antidepresivos tetracíclicos (maprotilina y mianserina) redujeron estos riesgos sin eliminarlos por completo.

Los ISRS (fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram y escitalopram) carecen de estos efectos adversos. No obstante, según estudios controlados, estos antidepresivos parecen menos eficaces que los ADT en las depresiones graves. Cuando se interrumpen bruscamente, los ISRS pueden presentar fenómenos de discontinuación caracterizados por mareo, náuseas, cefalea y somnolencia<sup>9, 10</sup> (tabla 3). Además, los ISRS (fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina) inducen una potente inhibición del sistema citocromo (hepático y cerebral), incrementando los niveles plasmáticos de diversos fármacos potencialmente tóxicos. Otras familias de antidepresivos son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISNS), como la venlafaxina; los bloqueantes  $\alpha$ -2 con actividad serotoninérgica y noradrenérgica (NaSSA), como la mirtazapina, y los inhibidores selectivos noradrenérgicos (ISRN), como la reboxetina. Estos nuevos antidepresivos carecen del efecto inhibitor sobre el sistema citocromo y del efecto cardiotoxico de los ADT.

Otros dos importantes problemas han suscitado recientemente polémica. El primero se refiere a la posible inducción de ideas suicidas y riesgo de muerte por suicidio de los ISRS<sup>20, 21</sup>. Un amplio estudio meta-analítico de más de 40.000 casos controlados no evidenció un claro incremento del riesgo de suicidio en personas tratadas con ISRS<sup>22</sup>.



Outro problema importante é se a efetividade observada num ensaio normal se mantém ao longo do tempo. No geral, não se quantifica a melhoria dos sintomas depressivos nem a qualidade de vida com os novos antidepressivos aos seis meses de tratamento, uma vez finalizados os ensaios aleatórios prévios. Neste sentido foi sugerido que os benefícios reais de uma nova molécula a longo prazo pareciam um exagero na maioria dos estudos<sup>17</sup>.

Finalmente, outra questão importante na área dos transtornos afetivos é a necessidade do estudo de novas moléculas com doentes graves hospitalizados. Com efeito, a maioria dos estudos controlados com novas moléculas são realizadas com doentes ambulatoriais, afetados por uma extensa gama de sintomas afetivos e comportamentais. Estes doentes tendem a associar-se mais pela intensidade da sintomatologia do que pela categoria de transtornos.

Não é de estranhar então, observar que as moléculas com ações diversas a nível experimental deem, nestes casos, os mesmos resultados positivos<sup>18</sup>. Dado que a psiquiatria é uma ciência observacional é necessário tempo e um vasto percurso de evidências para se comprovarem estas teorias. Não é disponibilizado nenhum ensaio de laboratório que abarque uma ampla série de eventos que, sem dúvida, se sucedem durante um ou dois tratamentos, tanto no mundo real como num ensaio<sup>13</sup>. Embora sejam disponibilizadas escalas excelentes é possível cometer-se sérios erros sistemáticos de medição, especialmente em condições onde não é possível a replicação.

Além dos problemas que suscitam os ensaios clínicos, outro problema são os guias clínicos oficiais. O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e a publicação da *America Psychiatry Association (APA)* são dois guias importantes que discordam nalguns aspetos<sup>19</sup>. A *NICE* afirma que a proporção de risco/benefício dos AD nas distímias (*mild depression*) é pobre e defende a sua utilização apenas em psicoterapia. Nas depressões moderadas e graves, a recomendação deste guia são os AD (especialmente os ISRS) associados à psicoterapia. Com efeito, embora há uns anos atrás a eficácia era o primeiro critério na eleição terapêutica, os riscos dos efeitos adversos e a escolha do doente foram

incorporados na toma de decisões terapêuticas na prática clínica real e estão a mudar substancialmente a maneira de enfocar a síndrome depressiva.

## 7. EFEITOS ADVERSOS

Os ADT induzem efeitos adversos importantes, como secura da boca, visão turva, constipação, retenção urinária, náuseas, sedação, hipotensão postural e arritmias cardíacas. Uma sobredosagem destes medicamentos induz alterações na condução cardíaca, convulsões, falha respiratória, coma e morte. Os antidepressivos tetracíclicos (maprotilina e mianserina) reduziram estes riscos sem eliminá-los por completo.

Os ISRS (fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram) carecem destes efeitos adversos. No entanto, de acordo com estudos controlados, estes antidepressivos parecem ser menos eficazes que os ADT nas depressões graves. Quando interrompidos de forma brusca, os ISRS podem apresentar fenómenos de descontinuação caracterizados por tonturas, náuseas, cefaleia e sonolência<sup>9,10</sup> (tabela 3).

Além disso, os ISRS (fluvoxamina, fluoxetina e paroxetina) induzem uma potente inibição do sistema citocromo (hepático e cerebral), aumentando os níveis plasmáticos de diversos medicamentos potencialmente tóxicos. Outras famílias de antidepressivos são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e de noradrenalina (ISNS), como a venlafaxina; os bloqueadores  $\alpha$ -2 com atividade serotoninérgica e noradrenérgica (NaSSA), como a mirtazapina, e os inibidores seletivos noradrenérgicos (ISRN), como a reboxetina. Estes novos antidepressivos carecem do efeito inibidor sobre o sistema citocromo e do efeito cardiotoxico dos ADT.

Outros dois problemas importantes suscitaram polémica recentemente. O primeiro problema refere-se à possível indução de ideias suicidas e risco de morte por suicídio com os ISRS<sup>20,21</sup>. Um vasto estudo meta-analítico com mais de 40.000 casos controlados não provou um claro aumento de risco de suicídio em pessoas tratadas com ISRS<sup>22</sup>.

Una importante dificultad para dilucidar este riesgo es que en los ensayos controlados con AD el tiempo de observación es muy corto. Sin embargo cabe señalar que la ideación suicida, en pacientes depresivos, no necesariamente es un factor de riesgo suicida<sup>23</sup>. Finalmente el segundo problema asociado a la utilización de AD es su posible pérdida de eficacia o taquifilaxis (tolerancia operacional o *pool-out*) reportada en un 4% al 33% de casos durante en tratamiento de mantenimiento<sup>24</sup>.

## 8. INVESTIGACIÓN DE NUEVAS MOLÉCULAS ANTIDEPRESIVAS

Diversas aproximaciones terapéuticas experimentales y clínicas se basan en las acciones inhibitorias de los autorreceptores localizados en los cuerpos celulares y terminales nerviosas. La exposición sostenida de antidepresivos ISRS, por ejemplo, se asocia a una desensibilización lenta de los autoreceptores

5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> que eventualmente puede demorar la aparición de los efectos terapéuticos.

El pindolol, un agonista parcial  $\beta$ -adrenérgico, con afinidad sobre los 5-HT<sub>1A</sub> incrementa la acción de los ISRS y acelera el efecto terapéutico a nivel experimental. Desafortunadamente a nivel clínico el efecto neto antidepresivo es débil aunque la mejoría clínica se de de forma más rápida<sup>25</sup>. En consecuencia la combinación de antagonismo 5-HT<sub>1A</sub> / ISRS todavía es un tema abierto a discusión.

No obstante se están diseñando antidepresivos con estas posibles acciones (p. ej.: vilazodona, VN-2222, etc.). Igualmente la combinación de agonistas parciales 5-HT<sub>1A</sub> con ISRS ha dado resultados contradictorios. Por ejemplo la bupirone, un agonista de los autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, no parece ejercer un efecto claro potenciador cuando se asocia a un ISRS, aunque si mejora la función sexual en los pacientes bajo tratamiento<sup>9</sup>.

TABLA 3. Efectos adversos de los fármacos antidepresivos

ANTIDEPRESIVO	HIPO-TENSIÓN	EFFECTOS ANTI-COLINÉRGICOS	EFFECTOS GASTRO-INTESTINALES	GANANCIA DE PESO	CARDIO-TOXICIDADE	EFFECTOS SEXUALES	CONVULSIONES
Imipramina	++	++	0/+	++	+++	+	++
Amitriptilina	+++	+++	0/+	++	+++	+	++
Nortriptilina	+	+	0/+	+	++	++	+
Desipramina	+	+	0/+	+	++	++	+
Clomipramina	++	+++	+	++	+++	+++	+++
Doxepina	++	++	0/+	++	+++	++	++
Fluvoxamina	0	0	+++	0	0	+++	0
Fluoxetina	0	0	+++	0/+	0/+	+++	0/+
Paroxetina	0	0/+	+++	0	0	+++	0
Sertralina	0	0	+++	0	0	+++	0
Citalopram	0	0	+++	0	0	+++	0
Escitalopram	0	0	+++	0	0	+++	0
Maprotilina	++	++	0/+	+	++	++	+++
Mirtazapina	0/+	0	0/+	0/+	0	0	0
Trazodona	0	0	++	+	0/+	+	0
Venlafaxina	0	0	++	0	0/+	++	0
Duloxetina	0	0	+	0	0	++	0
Bupropión	0	0	++	0	0	0	0/+
Reboxetina	++	0	0	0	0/+	0	0
Fenelzina	+	+	0	+	0	+++	0
Tranilzipromina	+	0	0/+	+	0	++	0
Moclobemida	0	0	0/+	0	0	-	0

Uma importante dificuldade para resolver este risco é que nos ensaios controlados com os AD, o tempo de observação é muito curto. Contudo, verifica-se que a ideação suicida em doentes depressivos não é necessariamente um fator de risco suicida<sup>23</sup>. Finalmente, o segundo problema associado à utilização dos AD é a sua possível perda de eficácia ou de taquifilaxia, relatada entre 4% a 33% dos casos durante o tratamento de manutenção<sup>24</sup>.

## 8. INVESTIGAÇÃO DE NOVAS MOLÉCULAS ANTIDEPRESSIVAS

Várias aproximações terapêuticas experimentais e clínicas baseiam-se nas ações inibidoras dos autorreceptores, localizados nos corpos celulares e em terminais nervosos. A exposição sustentada de antidepressivos, como por exemplo de ISRS, associa-se a uma dessensibilização lenta dos autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> que eventualmente pode demorar o aparecimento dos efeitos terapêuticos.

O pindolol, um antagonista parcial  $\beta$ -adrenérgico, com afinidade sobre os 5-HT<sub>1A</sub> aumenta a ação dos ISRS e acelera o efeito terapêutico a nível experimental. Infelizmente, a nível clínico, o efeito líquido antidepressivo é fraco, embora a melhoria clínica seja dada de forma mais rápida<sup>25</sup>. Em consequência da combinação do antagonismo 5-HT<sub>1A</sub>/ISRS, ainda é um tema aberto a discussão.

No entanto, estão a ser formados antidepressivos com estas possíveis ações (p. ex.: vilazodona, VN-2222, etc.). De igual modo, a combinação de agonistas parciais 5-HT<sub>1A</sub> com ISRS deu resultados contraditórios. Por exemplo, a buspirona, um agonista dos autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, não parece exercer um efeito potenciador claro, quando se associa a um ISRS, embora melhore a função sexual nos doentes com baixo tratamento<sup>9</sup>.

TABELA 3. Efeitos adversos dos medicamentos antidepressivos

ANTIDEPRESSIVO	HIPO-TENSÃO	EFEITOS ANTI-COLINÉRGICOS	EFEITOS GASTRO-INTESTINAIS	GANHO DE PESO	CARDIO-TOXICIDADE	EFEITOS SEXUAIS	CONVULSÕES
Imipramina	++	++	0/+	++	+++	+	++
Amitriptilina	+++	+++	0/+	++	+++	+	++
Nortriptilina	+	+	0/+	+	++	++	+
Desipramina	+	+	0/+	+	++	++	+
Clomipramina	++	+++	+	++	+++	+++	+++
Doxepina	++	++	0/+	++	+++	++	++
Fluvoxamina	0	0	+++	0	0	+++	0
Fluoxetina	0	0	+++	0/+	0/+	+++	0/+
Paroxetina	0	0/+	+++	0	0	+++	0
Sertralina	0	0	+++	0	0	+++	0
Citalopram	0	0	+++	0	0	+++	0
Escitalopram	0	0	+++	0	0	+++	0
Maprotilina	++	++	0/+	+	++	++	+++
Mirtazapina	0/+	0	0/+	0/+	0	0	0
Trazodona	0	0	++	+	0/+	+	0
Venlafaxina	0	0	++	0	0/+	++	0
Duloxetina	0	0	+	0	0	++	0
Bupropiona	0	0	++	0	0	0	0/+
Reboxetina	++	0	0	0	0/+	0	0
Fenelzina	+	+	0	+	0	+++	0
Tranilcipromina	+	0	0/+	+	0	++	0
Moclobemida	0	0	0/+	0	0	-	0

Otra vía experimental es la modulación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 que ejercen una influencia inhibitoria directa sobre la actividad del SERT. En consecuencia el antagonismo  $\alpha$ -2 se supone aceleraría la liberación de serotonina y amplificaría las acciones de los ISRS. Por el momento no se disponen todavía de antidepresivos que actúen en esta dirección. En esta línea, se está investigando no obstante un derivado de la imidazolina (s-35966) que bloquea de forma potente receptores 5-HT/NA,  $\alpha$ 2A y  $\alpha$ 2C facilitando la liberación de NA, DA y Ach en corteza prefrontal e hipocampo<sup>7</sup>. La agomelatina posee acciones duales de antagonismo 5-HT2C y agonismo sobre los receptores de melatonina mejorando los patrones de sueño en los pacientes depresivos. El potente bloqueo 5-HT2C favorece el sueño mientras que la estimulación de la melatonina mejora la ritmicidad y el patrón de sueño. Este efecto no obstante es muy similar al que se consigue con antidepresivos como la trazodona, nefazodona y mirtazapina con acciones duales, este último antidepresivo, sobre los receptores 5-HT2A/2C y  $\alpha$ -2<sup>26</sup>. Todavía no disponemos de evidencias clínicas plausibles de que estas manipulaciones selectivas, por sí solas, tengan un efecto terapéutico igual o superior a las acciones que ejercen los antidepresivos bloqueantes del SERT y NART (tricíclicos, ISRS y duales). La vía dopaminérgica ha sido relativamente poco estudiada en la depresión. En una extensa revisión enfatizábamos las relaciones DA/5-HT en diversas patologías mentales<sup>27</sup>. La nomifensina, el amineptino y la minaprina poseen potentes efectos pro-dopaminérgicos y antidepresivos. No obstante estos fármacos por sí solos se asocian a abuso potencial y a fenómenos de inquietud motora. Una vía de investigación clínica prometedora es la asociación de antidepresivos (especialmente ISRS) y nuevos antipsicóticos especialmente en las depresiones psicóticas y depresiones refractarias. Los receptores dopaminérgicos D3 (pero no los D2 estriatales) ejercen una acción inhibitoria tónica sobre la corteza prefrontal. Una alteración en esta modulación se asocia a problemas en la memoria, la atención y otras funciones cognitivas. Igualmente los bloqueantes D4 favorecen la actividad cognoscitiva y previenen las alteraciones cognitivas inducidas por estrés en primates.

Diversos estudios clínicos con risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y amisulpride

sugieren que una asociación de estos fármacos con antidepresivos mejoran significativamente los síntomas depresivos en pacientes tratados con diversos antidepresivos sin mejoría previa<sup>4</sup>. El bloqueo D3/D4 junto a la acción antidepresiva de los bloqueantes de la recaptación 5-HT/NA puede ser una correcta alternativa en determinadas formas de depresión. La idea de diseñar fármacos con acciones bloqueantes simultáneas de la recaptación de tres sistemas monoaminérgicos (5-HT/NA/DA) (*triple reuptake inhibitors* o TRI) derivó de la observación empírica de los efectos antidepresivos del bupropión junto a los inhibidores duales<sup>28</sup>.

Otra línea de evidencia fue la observación experimental de las implicaciones de la vía mesocorticolímbica en la cognición y en las conductas orientadas a fines e incentivos en animales. Finalmente la atención puesta en la anhedonia (tanto en pacientes depresivos como en pacientes esquizofrénicos) facilitó la hipótesis integrada de los tres sistemas monoaminérgicos en diversas patologías. Diversos estudios clínicos iniciales en la década de los años 90 con bromocriptina y pergolina en pacientes depresivos refractarios sugerían la necesidad de potenciar el efecto pro-dopaminérgico en diversas condiciones clínicas. Por el momento sólo el DOV (azabicyclohexano) es una de estas nuevas moléculas. Diversas compañías farmacéuticas están diseñando nuevos antidepresivos con acciones duales y triples sobre receptores monoaminérgicos específicos (p. ej.: antagonistas 5-HT1A/SSRI; antagonistas 5-HT2/SSRI; antagonistas  $\alpha$ -2/SSRI, SEDRIs, etc.). Las dificultades inherentes al diseño de moléculas antidepresivas de acciones múltiples sobre los sistemas monoaminérgicos y a la vez enormemente selectivas, de acciones rápidas y seguras no cabe duda que son un reto futuro.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Fármacos antidepresivos. En: López-Muñoz F, Álamo C. Editores. Historia de la neuropsicología. Madrid: Eurobook SL.; 1998. p. 269-303
2. Vetulani J, Nalepa I. Antidepressants: past, present and future. Eur J Pharmacology 2004; 405: 351-63.
3. Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, et al. Development novel treatment for mood accelerating discovery. Biol Psychiatry 2002; 52: 589-609

Outra via experimental é a modulação dos recetores adrenérgicos  $\alpha$ -2, que exercem uma influência inibidora direta sobre a atividade do *SERT*. Em consequência acreditava-se que o antagonismo  $\alpha$ -2 iria acelerar a libertação de serotonina e que iria amplificar as ações dos ISRS. De momento, ainda não estão disponíveis antidepressivos que atuem nesta direção. Ao longo deste percurso, contudo, está a ser investigado um derivado da imidazolina (s-35966) que bloqueia de forma potente os recetores 5-HT/NA,  $\alpha$  2A e  $\alpha$  2C, que facilitam a libertação de NA, DA e de Ach (acetilcolina) no córtex pré-frontal e no hipocampo<sup>7</sup>. A agomelatina possui ações duplas de antagonismo 5-HT<sub>2C</sub> e agonismo sobre os recetores de melatonina, melhorando os padrões de sono nos doentes depressivos. O forte bloqueio 5-HT<sub>2C</sub> favorece o sono enquanto a estimulação da melatonina melhora o ritmo e o padrão do sono. Contudo, este efeito é muito similar ao que se consegue com antidepressivos como a trazodona, a nefazodona e a mirtazapina com ações duplas, em que este último antidepressivo está sobre os recetores 5-HT<sub>2A/2C</sub> e  $\alpha$ -2<sup>26</sup>. Ainda não existem provas clínicas plausíveis de que estas manipulações seletivas, por si só, tenham um efeito terapêutico igual ou superior às ações que exercem os antidepressivos bloqueadores do *SERT* e do NART (tricíclicos, ISRS e duplos). A via dopaminérgica foi relativamente pouco estudada na depressão. Numa extensa revisão era enfatizado a relação DA/5-HT em diversas patologias mentais<sup>27</sup>. A nomifensina, a amineptina e a minaprina possuem potentes efeitos pró-dopaminérgicos e antidepressivos. No entanto, estes medicamentos por si só associam-se ao abuso potencial e a fenómenos de inquietação motora. Uma via de investigação clínica prometedora é a associação de antidepressivos (em especial os ISRS) e os novos antipsicóticos, especialmente nas depressões psicóticas e nas depressões refratárias. Os recetores dopaminérgicos D<sub>3</sub> (não se incluem os recetores D<sub>2</sub> estriatais) exercem uma ação inibidora tónica sobre o córtex pré-frontal. Uma alteração nesta modulação associa-se a problemas na memória, na atenção e noutras funções cognitivas. Igualmente aos bloqueadores D<sub>4</sub> favorecem a atividade cognoscitiva e previnem as alterações cognitivas, induzidas pelo stresse em primatas.

Diversos estudos clínicos com risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol e amissulprida

sugerem que uma associação destes medicamentos com antidepressivos fazem melhorar significativamente os sintomas depressivos em doentes tratados com diversos antidepressivos sem melhoria prévia<sup>4</sup>. O bloqueio D<sub>3</sub>/D<sub>4</sub>, juntamente com a ação antidepressiva dos bloqueadores da recaptção 5-HT/NA pode ser uma alternativa correta em determinadas formas de depressão. A ideia de formar medicamentos com ações bloqueadoras, simultâneas da recaptção de três sistemas monoaminérgicos (5-HT/NA/DA) (*triple reuptake inhibitors* ou *TRI*) adveio da observação empírica dos efeitos antidepressivos da bupropiona, juntamente com os inibidores duplos<sup>28</sup>.

Outra prova neste percurso foi a observação experimental das implicações da via mesocorticolímbica, na cognição e nas condutas orientadas, para fins e estímulos em animais. Finalmente, a atenção posta na anedonia (tanto em doentes depressivos como em doentes esquizofrénicos) facilitou a teoria integrada nos três sistemas monoaminérgicos, em diversas patologias. Diversos estudos clínicos iniciais na década dos anos 90, com bromocriptina e pergolida em doentes depressivos refratários, sugeriam a necessidade de potenciar o efeito pró-dopaminérgico em diversas condições clínicas. Por enquanto, apenas o DOV (azabíciclo hexano) é uma das novas moléculas. Diversas empresas farmacêuticas estão a criar novos antidepressivos com ações duplas e triplas sobre os recetores monoaminérgicos específicos (p.ex: antagonistas 5-HT<sub>1A</sub>/ISRS; antagonistas 5-HT<sub>2</sub>/ISRS; antagonistas  $\alpha$ -2/ISRS, SEDRIs, etc.). As dificuldades inerentes à formação de moléculas antidepressivas, com ações múltiplas sobre os sistemas monoaminérgicos e, por sua vez muito seletivas, de ações rápidas e seguras, não geram dúvida que são um desafio para o futuro.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. López-Muñoz F, Á. C. (1998). Fármacos antidepressivos. Em *Historia de la neuropsicología* (pp. 269-303). Madrid: Eurobook SL: López-Muñoz F, Álamo C. Editores.
2. Vetulani J, N. I. (2004). Antidepressants: past, present and future. *Eur J Pharmacology*, 405:351-63.
3. Tamminga CA, N. C. (2002). Development novel treatment for mood accelerating discovery. *Biol Psychiatry*, 52:589-609.

4. Rasmussen K. Creating more effective antidepressants clues from the clinic. *Drug Discov Today* 2006; 11: 623-31.
5. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 88-109.
6. Sánchez C, Bergquist PBF, Brennum LT, et al. Escitalopram, the S-(+) enantiomer of citalopram is a selective serotonin reuptake inhibitor with selective potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology* 2003; 167: 353-62.
7. Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 1: 1-13.
8. Howell LL, Kimmel HI. Monoamine transporters and psychoestimulant addiction. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 196-217.
9. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, et al. Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. Nueva York: Mc Graw Hill; 2008.
10. Potter WZ, Hollister LE. Antidepressant agents. En: Katzung BG. Editor. Basic & clinical pharmacology. Boston: McGraw Hill; 2007. p. 475-88.
11. Salazar M, Peralta C, Pastor J. Manual de psicofarmacología. Madrid: Editorial Panamericana; 2006.
12. Micó JA, Berrocoso E. Farmacología de los antidepresivos. En: Gastó C. Editores. Esquizofrenia y trastornos afectivos: Avances en el diagnóstico y la terapéutica. Madrid: Panamericana; 2007. p. 239-45.
13. Gastó C, Blanch J. Nuevos antidepresivos. En: Gastó C. Editores. Esquizofrenia y trastornos afectivos: Avances en el diagnóstico y la terapéutica. Madrid: Panamericana; 2007. p. 247-56.
14. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 57: 311-7.
15. Kirsh I, Moore TS, Scoboria A, et al. The Emperor's new drugs. An analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. *Prevention and Treatment* 5 [en línea]. URL disponible en: <http://www.journals.apa.org/prevention/vol.1>.
16. Melander H, Ahlquist-Rasted J, Meijer G, et al. Evidence based medicine selecting reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in a new drug applications. *Brit Med J* 2003; 326: 1171-73.
17. Moncrieff J. Are antidepressants over-rated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 288-95.
18. Vallejo Ruiloba J. Situación actual del tratamiento a largo plazo de la depresión. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35: 285-99.
19. Ebmaier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153-67.
20. Gunnell D, Ashby D. Antidepressant and suicide: what is the balance of benefit and harm? *BMJ* 2004; 329: 34-8.
21. Healy D. Lines of evidence on the risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosomat* 2003; 72: 71-9.
22. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA'S safety review. *BMJ* 2005; 330: 385-8.
23. Weller IVD, Ashby D, Brook R, et al. Report of the Committee on safety of medications expert working group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2004.
24. Willner P. Sensitization to the actions of antidepressant drugs. En: Goodie AJ, Emmett-Oglesby MW. Psychoactive drugs. Tolerance and sensitization. Clifton, NJ: Humana Press; 1989. p. 407-59.
25. Langer SZ. Presynaptic autoreceptors regulating transmitter release. *Neurochem Int* 2008; 52: 26-30.
26. Millan MJ. Multi-target strategies for improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther* 2006; 110: 135-370.
27. Gastó C. Dopamina y trastornos afectivos. En: Palomo T, Beninger RJ, Jiménez-Arriero MA, Huertas E. Editores. Sistema dopaminérgico y trastornos psiquiátricos. Madrid: Fundación Cerebro y Mente. CYM; 2005. p. 187-96.
28. Skolnick P, Basile AS. Triple reuptake inhibitors as antidepressants. *Drug Discov Today Ther strateg* 2006; 10: 489-94.

4. Rasmussen, K. (2006). Creating more effective antidepressants: clues from the clinic. *Drug Discov Today*, 11: 623-31.
5. Pittenger C, D. R. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33: 88-109.
6. Sánchez C, B. P. (2003). Escitalopram, the S - (+) enantiomer of citalopram is a selective serotonin reuptake inhibitor with selective potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology*, 167: 353-62.
7. Mathew SJ, M. H. (2008). Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 1:1-13.
8. Howell LL, K. H. (2008). Monamine transporters and psychoestimulant addiction. *Biochem Pharmacol*, 75:196-217.
9. Brunton L, P. K. (2008). *Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. Nova Iorque: Mc Graw Hill.
10. Potter WZ, H. L. (2007). Antidepressant agents. (K. B. pharmacology., Ed.) *Katzung BG. Basic & clinical pharmacology*, 475-88.
11. Salazar M, P. C. (2006). *Manual de psicofarmacología*. Madrid: Editorial Panamericana.
12. Micó JA, B. E. (2007). Farmacología de los antidepressivos. (G. C. Editores, Ed.) *Esquizofrenia y trastornos afectivos: Avances en el diagnóstico y la terapéutica*, 239-45.
13. Gastó C, B. J. (2007). Nuevos antidepressivos. (G. C. Editores, Ed.) *Esquizofrenia y trastornos afectivos: Avances en el diagnóstico y la terapéutica*, 247-56.
14. Khan A, W. H. (2001). Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry*, 57:311-7.
15. Kirsh I, M. T. (15 de Junho de 2002). *The emperor's new drugs: An analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration*. Obtido de Prevention and Treatment 5: <http://www.journals.apa.org/prevention/volume1>
16. Melander H, A.-R. J. (2003). Evidence based medicine selecting reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in a new drug applications. *Brit Med J*, 326: 1171-73.
17. Moncrieff, J. (2001). Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis*, 189:288-95.
18. Vallejo Ruiloba, J. (2007). Situación actual del tratamiento a largo plazo de la depresión. *Actas Esp Psiquiatr* 2007, 35:285-99.
19. Ebmaier KP, D. C. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 367:153-67.
20. Gunnell D, A. D. (2004). Antidepressant and suicide: what is the balance of benefit and harm? *BMJ*, 329:34-8.
21. Healy, D. (2003). Lines of evidence on the risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosomat*, 72:71-9.
22. Gunnell D, S. J. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA'S safety review. *BMJ*, 330:385-8.
23. Weller IVD, A. D. (2004). *Report of the Committee on safety of medications expert working group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants*. London: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency.
24. Willner, P. (1989). Sensitization to the actions of antidepressant drugs. (E.-O. M. Goodie AJ, Ed.) *Psychoactive drugs. Tolerance and sensitization*. 407-59.
25. Langer, S. (2008). Presynaptic autoreceptors regulate transmitter release. *Neurochem Int*, 52:26-30.
26. Millan, M. (2006). Multi-target strategies for improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*, 110:135-370.
27. Gastó, C. (2005). Dopamina y trastornos afectivos. (B. R.-A. Palomo T, Ed.) *Sistema dopaminérgico y trastornos psiquiátricos. Fundación Cerebro y Mente*, 187-96.
28. Skolnick P, B. A. (2006). Triple reuptake inhibitors as antidepressants. *Drug Discov. Today Ther Strateg*, 10:489-94.



# Antipsicóticos

Víctor Pérez Solá, Juan Carlos Pascual y Rosario Pérez Egea

## 1. INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Los antipsicóticos constituyen un grupo de fármacos muy eficaces en el tratamiento de los síntomas psicóticos. Estos fármacos también han sido erróneamente clasificados como neurolépticos o tranquilizantes mayores. El término neuroléptico hace referencia a la inducción de síntomas catalepticos, en su mayoría extrapiramidales, que caracteriza a los antipsicóticos clásicos potentes como el haloperidol. Sin embargo, su capacidad cataleptizante es un efecto indeseable y por lo tanto es incorrecto denominarlos por una acción que preferiríamos evitar. Además, los antipsicóticos denominados atípicos (o de 2a generación) no poseen este tipo de efectos adversos. Por otra parte, llamarlos tranquilizantes mayores es alejarse en exceso de su indicación primordial.

Las fenotiazinas fueron los primeros agentes utilizados con éxito en el tratamiento de las psicosis y los fármacos que inauguraron la era de la psicofarmacología. El núcleo químico fenotiazina fue sintetizado en 1803, su estructura química es similar a colorantes sulfurosos del tipo del azul de metileno, por dicha razón fue utilizada a partir de 1934 como antihelmíntico y antiséptico urinario, con pobres resultados. Los derivados fenotiazínicos también potencian la acción de los barbitúricos y analgésicos e interfieren la acción del centro termorregulador, con tendencia a la hipotermia. Como muchos antihistamínicos, la prometazina posee también acciones sedativas. Con el objeto

de incrementar su capacidad sedativa se llevaron a cabo una serie de modificaciones en la estructura química y en 1950 Charpentier sintetiza la clorpromazina, fármaco que presenta ya una acción “tranquilizante mayor”<sup>1</sup>.

La clorpromazina fue utilizada en 1951 por Henry Laborit en Francia para la producción de lo que él llamó “hibernación artificial” estado que se desarrolla en pacientes sometidos a los efectos de la administración del “cocktail lítico”, una combinación de clorpromazina, prometazina, atropina, e hydergina. El primer tratamiento de una enfermedad psiquiátrica con clorpromazina fue publicado por Delay, Deniker y Harl en 1952<sup>2</sup>, describiendo una típica respuesta tranquilizante en un caso de excitación maniaca. Desde entonces su uso en la clínica psiquiátrica se generalizó, se estima que sólo desde 1952 hasta 1970, más de 250 millones de personas fueron medicadas con clorpromazina<sup>3</sup>.

Con el éxito obtenido con el uso de la clorpromazina resultó lógico el rápido desarrollo de congéneres sintéticos que poseen similares o más potentes acciones farmacológicas como los tioxantenos, los derivados de las dibenzodiazepinas, las butirofenonas, los derivados de la difenil-butilpiperidina y las benzamidas sustituidas, para posteriormente, con la reevaluación de la clozapina, llegar a los antipsicóticos atípicos o de segunda generación.



# Antipsicóticos

Víctor Pérez Solá, Juan Carlos Pascual e Rosario Pérez Egea

## 1. INTRODUÇÃO E HISTÓRIA

Os antipsicóticos constituem um grupo de fármacos muito eficazes no tratamento dos sintomas psicóticos. Estes fármacos também foram classificados de forma errónea como neurolépticos ou tranquilizantes maiores. O termo neuroléptico faz referência à indução de sintomas catalépticos, na maioria extrapiramidais, que caracteriza os antipsicóticos clássicos potentes, como o haloperidol. Contudo, a sua capacidade catalisadora é um efeito indesejável e consequentemente não é correto denominá-los por uma ação que desejaríamos evitar. Além disso, os antipsicóticos denominados atípicos (2ª geração) não possuem este tipo de efeitos adversos. Por outro lado, ao nomeá-los como tranquilizantes maiores seria afastar de forma excessiva a sua indicação primordial.

As fenotiazinas foram os primeiros agentes a serem utilizados com êxito no tratamento da psicose e os fármacos que iniciaram a era da psicofarmacologia. O núcleo químico da fenotiazina foi sintetizado em 1803, a sua estrutura química é similar aos corantes sulfurosos do tipo azul-de-metileno. Por esse motivo foi utilizado a partir de 1934 como anti-helmíntico e antissépticos urinários, com fracos resultados. Os derivados da fenotiazina também potenciam a ação dos barbitúricos e dos analgésicos e interferem na ação do centro termorregulador, com tendência a originar hipotermia. Como muitos anti-histamínicos, a prometazina possui também propriedades sedativas. Com o objetivo

de aumentar a sua capacidade sedativa foi realizada uma série de modificações na estrutura química e em 1950, Charpentier sintetiza a clorpromazina, fármaco que já apresenta uma ação de “tranquilizante maior”<sup>1</sup>.

A clorpromazina foi utilizada em 1951 por Henry Laborit em França para a produção que chamou de hibernação artificial, estado que se desenvolve em doentes que são submetidos aos efeitos de administração do cocktail lítico, uma combinação de clorpromazina, prometazina, atropina e hydergine. O primeiro tratamento de uma doença psiquiátrica com clorpromazina foi publicado por Delay, Deniker e Harl em 1952<sup>2</sup>, descrevendo uma resposta tranquilizante típica num caso de excitação maníaca. Desde então, o seu uso na clínica psiquiátrica generalizou-se e estima-se que desde 1952 até 1970, mais de 250 milhões de pessoas foram medicadas com clorpromazina<sup>3</sup>.

O sucesso obtido com o uso da clorpromazina fez sentido no rápido desenvolvimento de congêneres sintéticos que possuem ações farmacológicas similares ou mais potentes como os tioxantenos, os derivados das benzodiazepinas, das butirofenonas, dos derivados da difenilbutilpiperidina e das benzamidas substituídas, para posteriormente, com a reavaliação da clozapina, chegar aos antipsicóticos atípicos ou de segunda geração.

## 2. MECANISMO DE ACCIÓN. FARMACODINÁMICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Los fármacos antipsicóticos son básicamente antagonistas de receptores post-sinápticos de los sistemas de neurotransmisión clásicos: catecolaminas e indolaminas. Por tanto, su acción principal es la disminución en la transmisión sináptica. Dado que los primeros antipsicóticos introducidos en el mercado tenían una potente acción bloqueando los receptores dopaminérgicos (sobre todo los D<sub>2</sub>), se creyó que la aparición de efectos extrapiramidales por el bloqueo D<sub>2</sub> nigro-estriatal estaba directamente relacionado con la mejoría de los síntomas psicóticos. Actualmente esta postura es insostenible; se ha comprobado que la mejoría de los síntomas psicóticos no está relacionada únicamente con el sistema dopaminérgico y que, además, se puede producir por el bloqueo de receptores en otros circuitos dopaminérgicos como el mesolímbico<sup>4</sup>. En efecto, la alta eficacia de la clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia incluso refractaria a antagonistas D<sub>2</sub><sup>5</sup>, siendo éste un antipsicótico mucho más potente antagonizando otros sistemas de neurotransmisión, sugiere que es la acción “reductora” en general de la actividad sináptica, más que la específicamente dopaminérgica, la responsable de la mejoría clínica.

Con el fin de aclarar al máximo los conceptos sobre este grupo de medicamentos y clarificar los términos tan al uso como “típicos” (o de primera generación) y “atípicos” (o de segunda generación) se clasifican a los antipsicóticos según dos parámetros:

- **Selectividad anatómica:** es especialmente importante en el caso del bloqueo dopaminérgico. Esta acción en el área A9, correspondiente a la vía nigro-estriatal que controla en parte el tono muscular, es la que producirá los síntomas extrapiramidales (SEP). Sin embargo, la antagonización dopaminérgica en el área A10, correspondiente a las vías meso-límbicas relacionadas con la conducta, inducirá la mejoría de los síntomas psicóticos. Por ello es esencial conocer cuán selectivos son los fármacos entre estas dos vías neurotransmisoras<sup>6, 7</sup>.

- **Selectividad neuroquímica:** los fármacos con actividad antipsicótica pueden ser selectivamente antagonistas dopaminérgicos como las benzamidas (sulpiride, tiapride, amisulpride) o el haloperidol, o por el contrario, bloquear prácticamente todos los sistemas de neurotransmisión clásicos, como los denominados antipsicóticos atípicos, definidos por el perfil de la clozapina. Este fármaco posee la peculiaridad de ser el único que bloquea con mayor potencia los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>4</sub> que el D<sub>2</sub>, lo cual protege al paciente de sufrir SEP y le confiere cierta peculiaridad en la respuesta antipsicótica<sup>8, 9</sup>.

El concepto clínico de “antipsicótico atípico” nace con la demostración de la eficacia de la clozapina desligándola del potencial antagonista dopaminérgico. Por primera vez un medicamento antipsicótico es eficaz incluso donde fracasan los potentes anti-dopaminérgicos productores de SEP, siendo las características de este medicamento las que definen la atipicidad<sup>10</sup>.

- Bloqueo de un rango amplio de sistemas de neurotransmisión (tabla 1).
- Mayor selectividad por áreas mesolímbicas que por las nigro-estriales.

Y como consecuencia de ello:

- Escasos o nulos efectos adversos tipo SEP.
- No incremento de prolactina en tratamientos crónicos, debido al escaso potencial antagonista sobre la dopamina combinado con el bloqueo serotoninérgico.
- No inducción de síntomas negativos o depresivos secundarios a su uso.

Así como se conocen los datos de la mayoría de los antipsicóticos en cuanto a su actividad antagonista sobre los sistemas de neurotransmisión clásicos, sólo conocemos la selectividad anatómica de unos pocos de ellos. Por ejemplo, sabemos que algunos fármacos atípicos como la clozapina, olanzapina y quetiapina son tres veces más potentes antagoni-

## 2. MECANISMO DE AÇÃO. FARMACODINÂMICA DOS ANTIPSICÓTICOS

Os fármacos antipsicóticos são basicamente antagonistas de recetores pós-sinápticos dos sistemas de neurotransmissão clássicos: catecolaminas e indolaminas. Portanto, a sua ação principal é a diminuição da transmissão sináptica. Dado que os primeiros antipsicóticos introduzidos no mercado tinham uma ação potente bloqueadora dos recetores dopaminérgicos (sobretudo todos os D<sub>2</sub>) acreditou-se que a aparição de efeitos extrapiramidais pelo bloqueio D<sub>2</sub> nigroestriatal estava diretamente relacionada com a melhoria dos sintomas psicóticos. Atualmente esta postura é insustentável; verificou-se que a melhoria dos sintomas psicóticos não está relacionada unicamente com o sistema dopaminérgico e que, além disso pode produzir-se pelo bloqueio de recetores noutras vias dopaminérgicas como a via mesolímbica<sup>4</sup>. Com efeito, a elevada eficácia da clozapina no tratamento da esquizofrenia, inclusive refratária e antagonistas D<sub>2</sub><sup>5</sup>, sendo este um antipsicótico muito mais potente que antagoniza outros sistemas de neurotransmissão, sugere que é a ação «reduzora» em geral da atividade sináptica, mais do que a dopaminérgica em específico, a responsável pela melhoria clínica.

Com o intuito de estabelecer ao máximo os conceitos sobre este grupo de medicamentos e clarificar os termos, tanto no uso de «típicos» (ou de primeira geração) como de «atípicos» (ou de segunda geração), os antipsicóticos classificam-se de acordo com dois parâmetros:

- **Seletividade anatómica:** é especialmente importante no caso do bloqueio dopaminérgico. Esta ação na área A9, correspondente à via nigroestriatal, que em parte controla o tônus muscular é a que irá produzir os sintomas extrapiramidais (SEP). Contudo, os agonistas dopaminérgicos na área A10, correspondente às vias mesolímbicas relacionadas com a conduta, induzirá a melhoria dos sintomas psicóticos. Por isso é essencial conhecer o quão seletivos são os fármacos entre estas duas vias de neurotransmissão<sup>6,7</sup>.

- **Seletividade neuroquímica:** os fármacos com atividade antipsicótica podem ser seletivamente antagonistas dopaminérgicos como as benzamidas (sulprida, tiaprida, amisulprida) ou o haloperidol, ou pelo contrário, bloquearem praticamente todos os sistemas de neurotransmissão clássicos, como os antipsicóticos atípicos, definidos pelo perfil da clozapina. Este fármaco possui a peculiaridade de ser o único que bloqueia com maior potencial os recetores D<sub>1</sub> e D<sub>4</sub> do que o D<sub>2</sub>, o qual protege o paciente de sofrer Sintomas Extrapiramidais e lhe confere certa peculiaridade na resposta antipsicótica<sup>8,9</sup>.

O conceito clínico de «antipsicótico atípico» nasce com a demonstração da eficácia da clozapina, desvinculando-a do potencial antagonista dopaminérgico. Pela primeira vez um medicamento antipsicótico é eficaz, inclusive onde fracassam os potentes anti-dopaminérgicos, produtores de SEP, sendo as características deste medicamento as que definem a atipicidade<sup>10</sup>:

- Bloqueio de um vasto leque de sistemas de neurotransmissão (tabela 1).
- Maior seletividade por áreas mesolímbicas que pelas nigroestriatais.

E por esta razão:

- São escassos ou nulos os efeitos adversos do tipo SEP.
- Não há aumento de prolactina em tratamentos crónicos devido ao escasso potencial antagonista sobre a dopamina, em combinação com o bloqueio serotoninérgico.
- Não há indução de sintomas secundários negativos ou depressivos no seu uso.

Assim, como é conhecido os dados da maioria dos antipsicóticos, como atividade antagonista sobre os sistemas de neurotransmissão clássicos, apenas conhecemos a seletividade anatómica de alguns. Por exemplo, sabemos que alguns fármacos atípicos como a clozapina, olanzapina e a quetiapina são três vezes mais potentes, antagonizando

zando los receptores dopaminérgicos mesolímbicos (área A10) que los nigro-estriales (área A9), del mismo modo que lo hacen las benzamidas sustituidas como el amisulpride<sup>6</sup>. Otro antipsicótico de reciente reintroducción en el mercado, el sertindol, posee una potente actividad antagonista D<sub>2</sub> pero con una gran selectividad por los circuitos mesolímbicos y escasa actividad bloqueadora en el área A9, implicando también una superior actividad antipsicótica comparada con la inducción de SEP. Por el contrario, el haloperidol es más potente como antagonista dopaminérgico nigro-estriatal, de ahí que casi indefectiblemente produzca SEP como rigidez, distonías y temblor de forma paralela a la mejoría de los síntomas psicóticos. No disponemos de suficiente información respecto a este tema sobre otros medicamentos considerados atípicos o de segunda generación como la risperidona o fármacos típicos como la tioproperazina o la perfenazina.

En cuanto a la selectividad neuroquímica, es importante observar la tabla 1 donde se muestran las constantes de afinidad (K<sub>d</sub>) de algunos de los antipsicóticos recientemente estudiados. La K<sub>d</sub> es la concentración requerida de un determinado fármaco para desplazar un ligando como la spiperona o el raclopride de un determinado tipo de receptor. Es decir, cuanto menor sea la K<sub>d</sub>, menos fármaco es requerido para desplazar el ligando y más potente será antagonizando este receptor. Puede observarse en esta tabla que una buena parte de los antipsicóticos atípicos bloquean la mayoría de sistemas de neurotransmisión. La anta-

gonización serotoninérgica (5HT) implica una disminución de la transmisión 5HT que reduce la actividad moduladora de este neurotransmisor sobre las vías dopaminérgicas nigro-estriales aumentando la liberación de dopamina (DA) y reduciendo en parte el efecto del antagonismo post-sináptico y por lo tanto la inducción de SEP. Ello explica por qué la risperidona, que posee actividad antagonista D<sub>2</sub> no selectiva, no induce SEP a dosis bajas, mientras que a dosis altas saturado el efecto de la supresión moduladora de la 5HT, los produce<sup>8, 11,12</sup>.

A principios de este siglo se introduce el primer fármaco de una tercera generación de antipsicóticos. Aún es pronto para saber si éstos sustituirán a los de segunda generación, pero sin duda ocuparan un lugar complementario. El mecanismo de acción es básicamente sobre el sistema dopaminérgico, pero no como antagonistas sino como "agonistas parciales". Un agonista parcial es un fármaco que tiene la misma afinidad por los receptores que el neurotransmisor, pero con menor actividad intrínseca. El primer fármaco de tercera generación es el aripiprazol, disponible en formulación oral en la mayoría de países. El aripiprazol posee una potente afinidad por los receptores D<sub>2</sub> (tabla 1) pero con una actividad dopaminérgica intrínseca que puede alcanzar el 30% de la que posee la propia dopamina<sup>12</sup>, haciendo que en situaciones de baja actividad dopaminérgica aumente dicha actividad, y en situaciones de intensa hiperactividad dopaminérgica la disminuya. Así, gracias a su acción farmacodinámica única, puede mejorar la baja actividad

TABLA 1. Constantes de afinidad de los antipsicóticos para receptores de los sistemas de neurotransmisión clásicos<sup>8, 12</sup>

FÁRMACO	D1	D2	D3	α1	α2	H1	5HT1a	5HT1b	5-HT1C	5HT2	M1
Olanzapina	31 ± 0,7	11 ± 2	16 ± 3	19 ± 1	228 ± 40	7 ± 0,3	> 1.000	1.355	23 ± 3	5 ± 0,7	1,9 ± 0,2
Clozapina	85 ± 0,7	126 ± 20	84 ± 12	7 ± 4	8 ± 3	6 ± 2	770	1.200	16 ± 3	16 ± 3	1,9 ± 0,4
Risperidona	75 ± 8	3 ± 0,1	14	2 ± 0,1	3 ± 0,7	155 ± 35	490	1.325	60	0,6 ± 0,4	>3.000
Amisulpride	>10.000	2,8	3,2	27.870	2.904	>10.000			>10.000	>10.000	>3.000
Ziprasidona	330	7,2	9,7	12	>1.000	5,3	12	130		0,31	>1.000
Aripiprazol	265	0,45	0,8	47		61	4,4			3,4	>10.000
Quetiapina	455 ± 105	160 ± 15	340	7 ± 0,2	87 ± 4	11 ± 12	2.450	5.400		22 ± 4	120 ± 35
Haloperidol	25 ± 7	1 ± 0,04	5 ± 1	46 ± 6	360 ± 98	3.630	7.930	>10.000	-	78	1.475

os recetores dopaminérgicos mesolímbicos (área A10) do que os nigroestriais (área A9), do mesmo modo que fazem as benzamidas substituídas, como o amisulprida<sup>6</sup>. Outro antipsicótico de recente reintrodução no mercado, o sertindol, possui uma potente atividade antagonista D2, mas com uma grande seletividade pelas vias mesolímbicas e pela escassa atividade bloqueadora na área A9, implicando também uma atividade antipsicótica superior comparada com a indução de SEP. Pelo contrário, o haloperidol é mais potente como antagonista dopaminérgico nigroestriatal, daí que quase indefetivelmente se produzam SEP como rigidez, distonias e tremores de forma paralela à melhoria dos sintomas psicóticos. Não dispomos de informação suficiente referentes a este tema, sobre outros medicamentos considerados atípicos ou de segunda geração, como a risperidona ou fármacos típicos, como a tioproperazina ou a perfenazina.

Quanto à seletividade neuroquímica é importante observar a tabela 1 onde se mostram as constantes de afinidade (Kd) de alguns dos antipsicóticos recentemente estudados. A Kd é a concentração requerida de um determinado fármaco para deslocar uma ligação como a espiperona ou a racloprida de um determinado tipo de recetor. Isto é, quando menor for a Kd, menos fármacos são requeridos para deslocar a ligação e mais potente será ao antagonizar este recetor. Pode-se observar nesta tabela que uma boa parte dos antipsicóticos atípicos boqueiam a maioria dos sistemas de neurotransmissão.

O antagonismo de transmissão 5HT que reduz a moduladora deste neurotransmissor sobre as vias dopaminérgicas nigroestriais, aumentando a libertação de dopamina (DA) e reduzindo em parte o efeito do antagonismo pós-sináptico e por conseguinte, a indução de SEP. Isto explica o porquê da risperidona, que possui atividade antagonista D2 não seletiva, não induz SEP com doses baixas, enquanto com doses altas, (saturado o efeito da supressão moduladora de 5HT) o faz<sup>8,11,12</sup>.

No início deste século, foi introduzido o primeiro fármaco de uma terceira geração de antipsicóticos. Ainda é cedo para se saber se estes irão substituir os de segunda geração, mas sem dúvida que ocuparão um lugar complementar. O mecanismo de ação é basicamente sobre o sistema dopaminérgico, não como antagonistas mas como «agonistas parciais». Um antagonista parcial é um fármaco que tem a mesma afinidade pelos recetores que o neurotransmissor, mas com menor atividade intrínseca. O primeiro fármaco de terceira geração é o aripirazol, disponível em formulação oral na maioria dos países. O aripirazol possui uma potente afinidade pelos recetores D<sub>2</sub> (tabela 1), mas com uma atividade dopaminérgica intrínseca que pode alcançar 30% da que a própria dopamina possui<sup>12</sup>, fazendo com que em situações de baixa atividade dopaminérgica aumente essa atividade e em situações de intensa hiperatividade dopaminérgica diminua. Assim, graças à sua ação farmacodinâmica única pode melhorar a baixa atividade

**TABELA 1.** Constantes de afinidade dos antipsicóticos para recetores dos sistemas de neurotransmissão clássicos<sup>8,12</sup>

FÁRMACO	D1	D2	D3	α1	α2	H1	5HT1a	5HT1b	5-HT1C	5HT2	M1
Olanzapina	31 ± 0,7	11 ± 2	16 ± 3	19 ± 1	228 ± 40	7 ± 0,3	> 1.000	1.355	23 ± 3	5 ± 0,7	1,9 ± 0,2
Clozapina	85 ± 0,7	126 ± 20	84 ± 12	7 ± 4	8 ± 3	6 ± 2	770	1.200	16 ± 3	16 ± 3	1,9 ± 0,4
Risperidona	75 ± 8	3 ± 0,1	14	2 ± 0,1	3 ± 0,7	155 ± 35	490	1.325	60	0,6 ± 0,4	>3.000
Amisulprida	>10.000	2,8	3,2	27.870	2.904	>10.000			>10.000	>10.000	>3.000
Ziprasidona	330	7,2	9,7	12	>1.000	5,3	12	130		0,31	>1.000
Aripirazol	265	0,45	0,8	47		61	4,4			3,4	>10.000
Quetiapina	455 ± 105	160 ± 15	340	7 ± 0,2	87 ± 4	11 ± 12	2.450	5.400		22 ± 4	120 ± 35
Haloperidol	25 ± 7	1 ± 0,04	5 ± 1	46 ± 6	360 ± 98	3.630	7.930	>10.000	-	78	1.475

cortical responsable en parte de los síntomas negativos y a la vez regular la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica que provoca los síntomas positivos de la esquizofrenia. El rendimiento final de este mecanismo de acción es prometedor pero es todavía pronto para considerarlo sustitutorio o complementario de los antagonistas dopaminérgicos de segunda generación.

En la actualidad, las investigaciones más prometedoras en el tratamiento de los trastornos psicóticos se centran en la manipulación de los sistemas glutamatérgicos. El efecto psicoticomimético de la fenciclidina como modelo humano de esquizofrenia ha permitido establecer una relación clara entre el sistema dopaminérgico y el glutamatérgico, permitiendo el desarrollo de fármacos actualmente con datos muy prometedores<sup>13, 7</sup>.

### 3. USO CLÍNICO DE LOS ANTIPSICÓTICOS. INDICACIONES

Con el objeto de comprender la utilidad clínica de este grupo de fármacos se debe recordar que su actividad neuroquímica es básicamente antagonizar receptores en la sinapsis, disminuyendo drásticamente la actividad en la misma. Por lo tanto, podrán ser eficaces en mayor o menor medida en todos los procesos en los que exista una exagerada actividad aminérgica cerebral, como por ejemplo: agitación y agresividad sea cual fuere su etiología, sintomatología delirante debida a causa psiquiátrica, orgánica o tóxica y en episodios maniacos.

En la tabla 2 se muestran los principales antipsicóticos existentes en el mercado español, clasificados por estructuras o familias químicas. Se especifica también su nombre comercial y dosificación para la indicación de esquizofrenia.

#### 3.1. INDICACIONES CLÍNICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos son fármacos ampliamente utilizados en medicina, llegando a ser en los últimos años

uno de los fármacos que mayor coste económico representan para el sistema sanitario de los países occidentales. Las indicaciones más frecuentes de estos fármacos son:

- Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
- Agitación psicomotriz
- Manía
- Depresión psicótica
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar
- Psicosis tóxica
- Trastornos de conducta
- Neurolepto-anestesia
- Náuseas y vómitos

A continuación se comentan las situaciones clínicas más frecuentes o de especial interés en el campo de la salud mental, aunque en algunos casos ya han sido mencionadas en los apartados específicos. No hay que perder de vista que son una familia de fármacos en continuo desarrollo, por lo que en los próximos años es posible que aumenten sus indicaciones hacia enfermedades como la depresión mayor o el trastorno de ansiedad generalizada.

##### a. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a un 1% de la población, suele iniciarse en las primeras décadas de la vida y tiene una evolución que con frecuencia es crónica e implica un importante deterioro. Esta situación se ve agravada por el hecho de que la mayoría de los pacientes que la padecen presentan comorbilidad tanto con patología física como psíquica. Por todos estos motivos, la esquizofrenia causa un alto grado de discapacidad. Los pacientes con esquizofrenia presentan un incremento de 1,6 veces la mortalidad esperada, con una reducción en la esperanza de vida del 20% con respecto a la población general, y hasta el 10%



cortical responsável, em parte dos sintomas negativos e ao mesmo tempo regular a hiperatividade dopaminérgica mesolímbica, que provoca os sintomas positivos da esquizofrenia. O rendimento final deste mecanismo de ação é promissor, mas é no entanto cedo para considerá-lo substituto ou complementar dos antagonistas dopaminérgicos de segunda geração.

Na atualidade, as investigações mais promissoras no tratamento dos transtornos psicóticos centram-se na manipulação dos sistemas glutamatérgicos. O efeito psicoticomimético da fenciclidina como modelo humano de esquizofrenia permitiu estabelecer uma relação clara entre o sistema dopaminérgico e o glutamatérgico, permitindo o desenvolvimento de fármacos com dados muito promissores<sup>13,7</sup>.

### 3. USO CLÍNICO DOS ANTIPSICÓTICOS. INDICAÇÕES

Com o objetivo de compreender a utilidade clínica deste grupo de fármacos deve-se recordar que a sua atividade neuroquímica é basicamente antagonizar os recetores na sinapse, diminuindo drasticamente a atividade na mesma. Por conseguinte, poderão ser eficazes em maior ou menor medida em todos os processos, em que exista uma exagerada atividade aminérgica cerebral, como por exemplo: agitação e agressividade, seja qual for a sua etiologia, sintomatologia delirante devido a causas psiquiátricas, orgânicas ou tóxicas e em episódios maníacos.

Na tabela 2 são mostrados os principais antipsicóticos existentes no mercado espanhol, classificados por estruturas ou famílias químicas. Também se especifica pelo seu nome comercial e dosagem para a indicação de esquizofrenia.

#### 3.1. INDICAÇÕES CLÍNICAS DOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Os antipsicóticos são fármacos amplamente utilizados em medicina, chegando a ser nos últimos

anos um dos fármacos que representa um maior custo económico para o sistema de saúde dos países ocidentais. As indicações mais frequentes destes fármacos são:

- Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos
- Agitação psicomotora.
- Mania
- Depressão psicótica
- Tratamento de manutenção do transtorno bipolar
- Psicose tóxica
- Transtornos de conduta
- Neuroleptoanestesia
- Náuseas e vômitos

Seguidamente são comentadas as situações clínicas mais frequentes ou de especial interesse na área da saúde mental, embora em alguns casos já tenham sido mencionadas em secções específicas. Não se deve perder de vista que são uma família de fármacos em permanente desenvolvimento, pelo que nos próximos anos é possível que aumentem as suas indicações sobre as doenças, como a depressão maior ou o transtorno de ansiedade generalizada.

**a. Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos.** A esquizofrenia é uma doença que afeta 1% da população, costuma aparecer nas primeiras décadas de vida e tem uma evolução que, com frequência, é crónica e implica uma grave deterioração. Esta situação vê-se agravada pelo facto da maioria dos pacientes que padecem da doença apresentam comorbilidade, tanto com patologia física como psíquica. Por todos estes motivos, a esquizofrenia causa um alto nível de incapacidade. Os pacientes com esquizofrenia apresentam um aumento de 1,6 vezes de mortalidade esperada, com uma redução na esperança de vida de 20%, se comparado com a população geral e até 10%

TABLA 2. Antipsicóticos más utilizados en España

GRUPO FARMACO-LÓGICO	FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS MG/DÍA V.O.	PRESENTACIONES
Fenotiacinas	Clorpromazina	Largactil®	300-800	Compr. de 25, 100 mg Gotas, 1 gota=1 mg Viales i.m., 5ml de 25 mg
	Perfenazina	Decantán®	12-24	Compr. de 8 mg
	Levopromazina	Sinogán®	50-300	Compr. de 25, 100 mg Gotas 1g=1 mg Viales i.m. 25 mg
Butirofenonas	Haloperidol	Haloperidol®	5-25	Compr. 10mg Gotas 10mg=1mg Viales i.m. 5mg
Tioxantenos	Zuclopentixol	Cisordinol®  Clopixol®	25-150	Compr. de 25 mg. Acufase (acetato), viales de 50mg. Depot (decanoato), viales de 1ml 200 mg.
Dibenzotiazepina	Clozapina	Leponex®	100-700	Compr. de 25 y 100 mg
Tienobenzodiazepina	Olanzapina	Zyprexa®	5-30	Compr. de 5, 7,5 y 10 mg Viales i.m. 10 mg
Benzamidas	Amisulpride	Socian®	600-1.200 (sint. pos) 25-200 (sint. neg)	Compr. 100, 200, 400 mg
Dibenzotiazepina	Quetiapina	Seroquel®	500-1.000	Compr. 25, 50, 100, 200, 300, 400 mg.
Benzotiazolilpiperazin	Ziprasidona	Zeldox®	80-160	Compr. 20,40, 60 y 80mg Viales i.m. 20mg
Dihidroquinolona	Aripiprazol	Abilify®	15-30	Compr. 10 mg. Ampolas i.m. 9,75 mg
Fenilindol	Sertindol	Serdolect®	12-20	Compr. de 4, 12, 16, 20 mg
Benzisoxazol	Risperidona	Risperdal®	2-8	Compr. de 1, 3 y 6 mg Solução 1mg = 1ml
		Risperdal Consta®	25-50	Viales LR. 25, 37,5 y 50 mg



TABELA 2. Antipsicóticos mais utilizados em Espanha

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO	NOME COMERCIAL	DOSE MG/DIA V.O.	POSOLOGIA
Fenotiazinas	Clorpromazina	Largactil®	300-800	Compr. de 25, 100 mg Gotas, 1 gota=1 mg Ampolas i.m., 5ml de 25 mg
	Perfenazina	Decanoato®	12-24	Compr. de 8 mg
	Levomepromazina	Nozinan®	50-300	Compr. de 25, 100 mg Gotas 1g=1 mg Ampolas i.m. 25 mg
Butirofenonas	Haloperidol	Haloperidol®	5-25	Compr. 10mg Gotas 10mg=1mg Ampolas i.m. 5mg
Tioxantenos	Zuclopentixol	Cisordinol®	25-150	Compr. de 25 mg. Acufase (acetato), ampolas de 50mg.
		Clopixol®		Depot (decanoato), ampolas de 1ml 200 mg.
Dibenzotiazepina	Clozapina	Leponex®	100-700	Compr. de 25 e de 100 mg
Tienobenzodiazepina	Olanzapina	Zyprexa®	5-30	Compr. de 5, 7,5 e de 10 mg Ampolas i.m. 10 mg
Benzamidas	Amissulprida	Socian®	600-1.200 (sint. pos) 25-200 (sint. neg)	Compr. 100, 200, 400 mg
Dibenzotiazepina	Quetiapina	Seroquel®	500-1.000	Compr. 25, 50, 100, 200, 300, 400mg.
Benzotiazolilpiperazina	Ziprasidona	Zeldox®	80-160	Compr. 20, 40, 60 e 80mg Ampolas i.m. 20mg
Dihidroquinolina	Aripiprazol	Abilify®	15-30	Compr. 10 mg. Ampolas i.m. 9,75 mg
Fenilindol	Sertindol	Serdolect®	12-20	Compr. de 4, 12, 16, 20 mg
Benzisoxazol	Risperidona	Risperdal®	2-8	Compr. de 1, 3 e 6 mg Solução 1mg = 1ml
		Risperdal Consta®	25-50	Ampolas LR. 25, 37,5 e 50 mg

de estos pacientes fallece por suicidio, lo que implica un importante coste económico, social y de sufrimiento personal<sup>14-16</sup>.

Con la aparición de la clorpromazina y el descubrimiento casual de su efecto sedativo por Laborit se inaugura una nueva era en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. Según un meta-análisis de 320 estudios longitudinales realizados en los periodos comprendidos entre 1946-1967, la introducción de los antipsicóticos permitió cambiar de forma significativa la evolución de los pacientes afectados por este trastorno, disminuyendo claramente el número de ingresos hospitalarios<sup>3</sup>.

Pese a los avances acontecidos en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, un 40% de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia no responden favorablemente a dosis adecuadas de antipsicótico tras seis-ocho semanas de tratamiento. En especial, la eficacia de los nuevos antipsicóticos sigue siendo limitada en el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad, así como en la consecución de adecuados niveles de ajuste social. Por otro lado, la presencia de efectos secundarios limitantes asociados a la medicación (síntomas extrapiramidales, aumento de peso, alteraciones metabólicas, etc.) constituye otro de los aspectos negativos de las actuales alternativas farmacológicas.

Actualmente los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (SGA) están considerados como fármacos de primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia en las guías clínicas más importantes. De forma global se considera que los SGA son tan eficaces como los antipsicóticos de primera generación (FGA), y dentro de los antipsicóticos de segunda generación no se distingue entre la eficacia de los distintos fármacos.

- **Guideline de la APA (American Psychiatry Association):** Considera como de primera línea de tratamiento tanto los FGA como los SGA, aunque recomienda los SGA en primeros epi-

sodios, pacientes con discinesia tardía, historia de sensibilidad a los efectos extrapiramidales e historia de elevación de prolactina<sup>17</sup>.

- **Guideline de la NICE (National Institute for Clinical Excellence) del Reino Unido:** Entre sus recomendaciones sugiere que aunque no deba cambiarse de forma sistemática a los pacientes estables con FGA a SGA, sí debe hacerse este cambio si presentan efectos adversos inaceptables o en pacientes que hayan recaído y tengan antecedentes de efectos adversos inaceptables. También recomienda la utilización de los SGA de primera elección en pacientes con nuevo diagnóstico de esquizofrenia<sup>18</sup>.
- **Guideline de la Canadian Psychiatry Association:** Recomienda los SGA o FGA como tratamientos de primera línea, si bien establece los SGA como de elección ante la presencia de efectos adversos indeseables. Señala un tamaño de efecto superior de los SGA frente a los FGA en síntomas cognitivos y negativos, y sugiere una superioridad también en síntomas depresivos<sup>19</sup>.
- **Algoritmo de tratamiento de la TIMA (Texas Implementation of Medication Algorithms):** Establece los SGA como primer escalón de tratamiento, sin establecer recomendaciones específicas entre ellos. Incluye los FGA como posibilidad ante una falta de respuesta o una respuesta parcial al tratamiento con el SGA elegido en el primer momento<sup>20, 21</sup>.

En el 2005 se publicó un artículo de revisión y comparación de 27 *guidelines* en el tratamiento de la esquizofrenia, encargado por la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Mundial de Psiquiatría<sup>22</sup>. En él se consideran los SGA como fármacos de primera elección con respecto a los FGA. Actualmente existen por primera vez estudios de efectividad que evalúan la utilidad en el medio real de los distintos antipsicóticos, como el estudio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) organizado por el NIMH (*National Institut of Mental Health*)<sup>23,24</sup>, o el estudio EUFEST<sup>25</sup> de características similares pero sólo en primeros episodios psicóticos.

destes pacientes comete suicídio, o que implica um importante custo económico, social e de sofrimento pessoal<sup>14-16</sup>.

Com o aparecimento da clorpromazina e do descobrimento casual do seu efeito sedativo por Laborit é inaugurada uma nova era no tratamento dos pacientes com esquizofrenia. Segundo uma meta-análise de 320 estudos longitudinais, realizado no período compreendidos entre 1946-1967, a introdução dos antipsicóticos permitiu alterar de forma significativa a evolução dos pacientes afetados por este transtorno, diminuindo claramente o número de internamentos hospitalares<sup>3</sup>.

Apesar dos avanços realizados no tratamento farmacológico da esquizofrenia, 40% dos pacientes com um primeiro episódio de esquizofrenia não respondem de forma favorável a doses adequadas de antipsicóticos após seis-oito semanas de tratamento. Em particular, a eficácia dos novos antipsicóticos continua a ser limitada no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos da doença, assim como na execução dos níveis adequados no ajustamento social. Por outro lado, a presença de efeitos secundários moderados, associados à medicação (SEP, aumento de peso, alterações metabólicas, etc.) constitui outro dos aspetos negativos das atuais alternativas farmacológicas.

Atualmente os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração (SGA) são considerados como fármacos de primeira linha para o tratamento da esquizofrenia nas diretrizes clínicas mais importantes. De forma global considera-se que os SGA são tão eficazes como os antipsicóticos de primeira geração (FGA), e dentro dos antipsicóticos de segunda geração não se distingue entre a eficácia dos diversos fármacos.

- **APA Guideline (American Psychiatry Association):** É considerada como primeira linha de tratamento, tanto os FGA como os SGA, embora sejam recomendados os SGA nos primeiros episódios: pacientes com

discinesia tardia, historial de sensibilidade aos efeitos extrapiramidais e historial de elevação de prolactina<sup>17</sup>.

- **NICE Guideline (National Institute for Health and Care Excellence) do Reino Unido:** Entre as suas recomendações é sugerido que, embora não se deva mudar o tratamento de forma sistemática os pacientes estáveis com FGA para SGA, deve-se fazer esta mudança se apresentarem efeitos adversos inaceitáveis, ou com pacientes que tenham recaído e tenham antecedentes de efeitos adversos inaceitáveis. Também recomenda a utilização dos SGA de primeira linha em pacientes com novo diagnóstico de esquizofrenia<sup>18</sup>.
- **Canadian Psychiatry Association Guideline:** Recomenda os SGA ou os FGA como tratamentos de primeira linha, que estabelecem os SGA como primeira opção, em particular na presença de efeitos adversos indesejáveis. Assinala um tamanho de efeito superior dos SGA frente aos FGA em sintomas cognitivos e negativos, e sugere uma superioridade também em sintomas depressivos<sup>19</sup>.
- **Algoritmo de tratamento da TIMA (Texas Implementation of Medication Algorithms):** Estabelece os SGA como primeiro escalão de tratamento, sem estabelecer as recomendações específicas entre eles. Inclui os FGA como possibilidade, face à falta de resposta ou uma resposta parcial ao tratamento com o SGA elegido no primeiro momento<sup>20,21</sup>.

Em 2005 foi publicado um artigo de revisão e de comparação com 27 *guidelines* no tratamento da esquizofrenia, encarregado pela Organização Mundial de Saúde e pela Associação Mundial de Psiquiatria<sup>22</sup>. Consideram-se os SGA como fármacos de primeira escolha referentes aos FGA. Atualmente existem pela primeira vez, estudos de efetividade que avaliam a utilidade no meio real dos antipsicóticos distintos, como o estudo *CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)*, organizado pelo NIMH (*National Institut of Mental Health*)<sup>23,24</sup>, ou o estudo *EUFEST (The European First Episode Schizophrenia Trial)*<sup>25</sup>, de características similares, mas apenas nos primeiros episódios psicóticos.

En un reciente artículo<sup>26</sup>, la Asociación Mundial de Psiquiatría revisa los distintos estudios que comparan la efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia. En él señalan las conclusiones del estudio CATIE, promocionado por el *National Institute of Mental Health* americano, y del estudio CUtLASS (*Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Severe Schizophrenia*), así como de tres meta-análisis y varios estudios de revisión. En este artículo se considera a los SGA fármacos tan efectivos como los FGA en el tratamiento de los síntomas positivos, pero se señala una aparente superioridad de los SGA en el tratamiento de los síntomas negativos, cognitivos y depresivos, así como un menor riesgo de producción de síntomas extrapiramidales<sup>27</sup>.

Los pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos requieren realizar tratamiento antipsicótico a las dosis adecuadas siendo de especial interés el tratamiento de mantenimiento. Actualmente no existen dudas sobre la importancia del mantenimiento del fármaco antipsicótico junto al tratamiento psico-social o rehabilitador en la esquizofrenia. Al menos la mitad de las recaídas se asocian con un mal cumplimiento terapéutico<sup>28</sup>, y sucesivas recaídas por falta de cumplimiento ensombrecen el pronóstico del paciente hasta llegar a la ausencia de respuesta<sup>29</sup>.

La falta total o parcial de cumplimiento del tratamiento antipsicótico es un problema muy frecuente en los pacientes con esquizofrenia, y tiene un gran impacto en el pronóstico y en el coste de la enfermedad. El síntoma más frecuente en la esquizofrenia es la falta de conciencia de enfermedad<sup>30</sup>, lo que sumado a las dificultades cognitivas y de memoria que tienen estos pacientes<sup>31</sup> les hace una población especialmente vulnerable a la mala cumplimentación y al abandono del tratamiento prescrito. En una revisión de 39 estudios sobre cumplimiento en esquizofrenia<sup>32</sup>, se observó una media de incumplimiento del 40,5% (DS 18,5%), con una mediana de 40%. La falta de cumplimiento aumenta a medida que transcurre más tiempo desde el alta hospitalaria, pero ya a los 10 días del alta el 25% de los pacientes presenta un cumplimiento parcial del tratamiento.

Los pacientes con mal cumplimiento presentan un riesgo 3,7 veces mayor de recaída que los buenos

cumplidores<sup>33</sup>. La tasa de recaídas es de aproximadamente un 11% al mes en pacientes incumplidores, alcanzando al año un 75%, mientras que el riesgo anual en pacientes que siguen bien las indicaciones terapéuticas es del 35%. Las recaídas subsecuentes dificultan la obtención de una remisión clínica<sup>34</sup>.

Una presentación galénica habitualmente utilizada en el mantenimiento terapéutico es la preparación *depot*. Se trata de la inyección intramuscular de los mismos preparados antipsicóticos pero en una formulación que retarda su absorción a lo largo de un varias semanas. De este modo se reduce la administración del fármaco a una única vez cada 15-30 días, favoreciendo así el cumplimiento del tratamiento. Las formulaciones *depot* están especialmente indicadas en pacientes con baja conciencia de enfermedad que no acepten mediación oral, en pacientes con una mala estructuración socio-familiar, o en pacientes alejados de los dispositivos asistenciales de soporte. Pese a la aparición de estas formulaciones, el problema del cumplimiento terapéutico no está aún bien resuelto. En una reciente revisión sistemática publicada por la Colaboración Cochrane sobre la adherencia terapéutica con la preparación de risperidona *depot*, se evidenciaba una tasa de retención al tratamiento que no superaba el 50% a los tres meses, por lo que el uso de este tipo fármacos en formulación *depot* tampoco asegura el cumplimiento terapéutico<sup>35</sup>.

En pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento antipsicótico, 40% de los pacientes, no responden al tratamiento con antipsicóticos, tras efectuar una optimización del diagnóstico y del tratamiento, la clozapina es el único fármaco con una eficacia demostrada empleando criterios claros de resistencia como la ausencia de respuesta al menos a dos fármacos convencionales o antipsicóticos de primera generación a dosis y duración adecuadas. En este tipo de pacientes clozapina demostró ser eficaz en el 30% de los casos frente al 3% de eficacia demostrada por la clorpromazina<sup>36</sup>. Otras estrategias con menos evidencia científica como la potenciación o combinación de antipsicóticos deben reservarse para pacientes refractarios a tratamiento con clozapina.

Num artigo recente<sup>26</sup>, a Associação Mundial de Psiquiatria examina estudos distintos que comparam a efetividade dos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia. Nele assinalam as conclusões do estudo CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) apoiado pelo *National Institute of Mental Health* americano e pelo estudo CUTLASS (*Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Severe Schizophrenia*), assim como três meta-análises e vários estudos de revisão. Neste artigo considera-se os fármacos SGA, tão efetivos como os FGA no tratamento dos sintomas positivos, mas assinala-se uma aparente superioridade dos SGA no tratamento dos sintomas negativos, cognitivos e depressivos, assim como um menor risco de produção de sintomas extrapiramidais<sup>27</sup>.

Os pacientes com esquizofrenia e com transtornos psicóticos requerem realizar tratamento antipsicótico com doses adequadas, sendo de especial interesse o tratamento de manutenção. Atualmente não existem dúvidas sobre a importância da manutenção do fármaco antipsicótico, junto ao tratamento psicossocial ou reabilitador na esquizofrenia. Pelo menos metade das recaídas associam-se com um mau cumprimento terapêutico<sup>28</sup> e sucessivas recaídas pela falta de cumprimento assombram o prognóstico do paciente até chegar à ausência de resposta<sup>29</sup>.

A falta total ou parcial de cumprimento no tratamento antipsicótico é um problema muito frequente nos pacientes com esquizofrenia e tem um grande impacto no prognóstico, e no custo da doença. O sintoma mais frequente na esquizofrenia é a falta de consciência pela doença<sup>30</sup>, ao que somado às dificuldades cognitivas e de memória que estes pacientes têm<sup>31</sup>, fez uma população especialmente vulnerável ao mau cumprimento e ao abandono do tratamento prescrito. Numa revisão de 39 estudos sobre o cumprimento do tratamento na esquizofrenia<sup>32</sup>, observou-se uma média de incumprimento de 40,5% (DS 18,5%), com uma mediana de 40%. A falta de cumprimento aumenta à medida que decorre mais tempo desde a alta hospitalar, mas já nos 10 dias de alta, 25% dos pacientes apresenta um cumprimento parcial do tratamento.

Os pacientes com mau cumprimento apresentam um risco 3,7 superior de recaída do que os bons cumpridores<sup>33</sup>.

A taxa de recaídas é aproximadamente 11% por mês em pacientes incumpridores, alcançando 75% por ano, enquanto o risco anual em pacientes que seguem corretamente as indicações terapêuticas é de 35%. As recaídas subsequentes dificultam a obtenção de uma remissão clínica<sup>34</sup>.

Uma apresentação galénica habitualmente utilizada na manutenção terapêutica é a preparação *depot*. Trata-se da injeção intramuscular dos mesmos antipsicóticos preparados, mas numa formulação que retarda a sua absorção ao longo de várias semanas. Deste modo reduz-se a administração do fármaco uma única vez em cada 15-30 dias, favorecendo assim o cumprimento do tratamento. As fórmulas *depot* estão especialmente indicadas em pacientes com baixa consciência sobre a doença e que não aceitam medicação oral; em pacientes com uma má estruturação sociofamiliar, ou em pacientes afastados dos dispositivos assistenciais de suporte. Apesar do surgimento destas fórmulas, o problema do cumprimento terapêutico ainda não está bem resolvido. Numa recente revisão sistemática publicada pela Colaboração Cochrane sobre a aderência terapêutica com a preparação de risperidona *depot*, verificava-se uma taxa de retenção no tratamento que não ultrapassava os 50% durante os três meses, pelo que o uso deste tipo de fármacos em fórmula *depot* também não garante o cumprimento terapêutico<sup>35</sup>.

Em pacientes com esquizofrenia, resistentes ao tratamento antipsicótico, 40% destes não respondem ao tratamento com antipsicóticos, após terem efetuado uma otimização do diagnóstico e do tratamento. A clozapina é o único fármaco com uma eficácia demonstrada ao empregar critérios claros de resistência, como a ausência de resposta pelo menos a dois fármacos convencionais ou a antipsicóticos de primeira geração com doses e duração adequadas. Neste tipo de pacientes, a clozapina demonstrou ser eficaz em 30% dos casos, frente aos 3% de eficácia demonstrada na clorpromazina<sup>36</sup>. Outras estratégias com menos certezas científicas, como a potenciação ou a combinação de antipsicóticos devem ser reservados para pacientes refratários, o tratamento com clozapina.

**b. Trastorno bipolar.** Los antipsicóticos clásicos han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de los trastornos del humor, pero sorprende comprobar que esta práctica está apoyada por escasos estudios comparativos. Sólo 15 ensayos clínicos doble ciego, comparativos y aleatorizados han investigado la eficacia de los antipsicóticos típicos en el trastorno bipolar<sup>37</sup>. Sin embargo, los resultados de estudios naturalísticos indican que una gran proporción de pacientes con trastorno bipolar están tratados con neurolepticos durante las fases maníacas y más de la mitad siguen tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos durante seis meses después del alta<sup>38</sup>. Con la aparición de los antipsicóticos atípicos se han producido cambios sustanciales en este campo y se han puesto en marcha numerosos estudios para evaluar su eficacia en todas las fases de la enfermedad.

Aunque el uso de los antipsicóticos en la manía sigue siendo un aspecto controvertido en las guías terapéuticas y libros de texto, existe una evidencia creciente de que el tratamiento combinado con un eutimizante y un antipsicótico es el tratamiento de elección en la manía<sup>39</sup>. Las nuevas guías clínicas de la *American Psychiatric Association* recomiendan añadir un antipsicótico en la manía moderada o grave para alcanzar de

forma más rápida una respuesta y un mejor control de la agitación y el insomnio<sup>40</sup>. Los riesgos son los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos clásicos, la posibilidad de que puedan favorecer el desarrollo de la discinesia tardía y de que puedan facilitar también la aparición de un episodio depresivo postmaníaco. Por tanto, hay que ser cautos con las dosis y usar, por ejemplo, benzodiazepinas (como clonazepam) como adyuvantes cuando sea necesario. Los antipsicóticos atípicos tienen menos efectos extrapiramidales y menos riesgos hematológicos, con la excepción de la clozapina, y pueden probablemente llegar a ser el complemento ideal para los eutimizantes. Por otra parte, algunos de ellos están disponibles ya en presentación intramuscular, para los casos que rechacen la medicación oral durante los primeros días de hospitalización. Los ensayos clínicos, aleatorizados y doble ciego publicados confirman la eficacia de la mayoría de los atípicos en el tratamiento de los episodios maníacos y de alguno de ellos en el mantenimiento e incluso en las fases depresivas de la enfermedad bipolar.

**a. Tratamiento de la agitación psicomotriz.** En situaciones de agitación psicomotriz el empleo de antipsicóticos es fundamental para obtener una mejoría rápida del episodio, aunque

TABLA 3. Causas psiquiátricas, no psiquiátricas y tóxicas de agitación psicomotriz

GRUPOS DE CAUSAS DE AGITACIÓN PSICOMOTORA	SITUAÇÕES CLÍNICAS EN LAS CUALES PUEDE PRESENTARSE AGITACIÓN
<b>Patología psiquiátrica</b>	Episodios maníacos graves Episodios agudos esquizofrenia Episodios de agitación en la histeria Trastornos de personalidad <i>borderline</i> y antisocial Demencias
<b>Patología no psiquiátrica</b>	Estados confusionales de diversa etiología Demencias Hipertiroidismo Hipoglucemia Hiperplasia suprarrenal Procesos expansivos intracraneales
<b>Inducida por sustancias</b>	Hormonas: T4, corticoides Xantinas Anticolinérgicos (trihexifenidilo, biperideno) Dopaminérgicos (bromocriptina, carbidopa) IMAOs, anfetaminas, cocaína y derivados semisintéticos, cannabis

**b. Doença bipolar.** Os antipsicóticos clássicos foram amplamente utilizados no tratamento dos transtornos do humor, mas surpreendentemente comprova-se que esta prática é apoiada por escassos estudos comparativos. Apenas em 15 ensaios clínicos duplamente cegos, comparativos e aleatórios investigaram a eficácia dos antipsicóticos típicos na doença bipolar<sup>37</sup>. Contudo, os resultados dos estudos naturalísticos indicam que uma grande proporção de pacientes com doença bipolar são tratados com neurolépticos durante as fases maníacas e mais de metade seguem o tratamento de manutenção com antipsicóticos durante seis meses após alta hospitalar<sup>38</sup>. Com o aparecimento dos antipsicóticos atípicos foram realizadas mudanças substanciais nesta área e inúmeros estudos para avaliar a sua eficácia em todas as fases da doença.

Embora o uso dos antipsicóticos para a mania continua a ser um aspeto controverso nos guias terapêuticos e nos manuais médicos, existem dados crescentes de que o tratamento combinado com um estabilizante e um antipsicótico é o tratamento de escolha para a mania<sup>39</sup>. Os novos guias clínicos da *American Psychiatric Association* recomendam adicionar um antipsicótico para a mania moderada ou grave para alcançar de

forma mais rápida uma resposta e um melhor controlo na agitação e nas insónias<sup>40</sup>. Os riscos são os efeitos extrapiramidais dos antipsicóticos clássicos, a possibilidade de que favoreçam o desenvolvimento da discinesia tardia e que possam facilitar também o aparecimento de um episódio depressivo maníaco. Por conseguinte, há que ter cautela com as doses e usar, por exemplo, as benzodiazepinas (como o clonazepam) adjuvantes quando necessário. Os antipsicóticos atípicos têm menos efeitos extrapiramidais e menos riscos hematológicos, com a exceção da clozapina e provavelmente podem chegar a ser o suplemento ideal para os estabilizantes. Por outro lado, alguns destes já estão disponíveis para a atuação intramuscular, para os casos que rejeitam a medicação oral durante os primeiros dias de internamento hospitalar. Os ensaios clínicos aleatórios e duplamente cegos publicados confirmam a eficácia da maioria dos atípicos no tratamento dos episódicos maníacos e alguns deles na manutenção, inclusive nas fases depressivas da doença bipolar.

**c. Tratamento da agitação psicomotora.** Em situações de agitação psicomotora, o uso de antipsicóticos é fundamental para obter uma melhoria rápida no episódio, embora seja

TABELA 3. Causas psiquiátricas, não psiquiátricas e tóxicas de agitação psicomotora.

GRUPOS DE CAUSAS DE AGITAÇÃO PSICOMOTORA	SITUAÇÕES CLÍNICAS NAS QUAIS PODE APRESENTAR AGITAÇÃO
<b>Patologia psiquiátrica</b>	Episódios maníacos graves Episódio agudos esquizofrenia Episódios de agitação na histeria Transtornos de personalidade <i>borderline</i> e antissocial Demências
<b>Patologia não psiquiátrica</b>	Estados confusionais de diversa etiologia Demências Hipertireoidismo Hipoglicemia Hiperplasia Congénita da Suprarrenal (HCSR) Processos expansivos intracranianos
<b>Induzida por fármacos</b>	Hormonas: T4, corticóides Xantinas Anticolinérgicos (trihexifenidilo, biperideno) Dopaminérgicos (bromocriptina, carbidopa) IMAOs, anfetaminas, cocaína e derivados semissintéticos, cannabis

es indudable que el tratamiento idóneo será el que incida sobre el origen de la misma<sup>41</sup>. Como muestra la tabla 3, existen diferentes causas de agitación psicomotriz entre las que destacan las causas psiquiátricas como el episodio maníaco a psicótico agudo, patologías médicas como la demencia y las secundarias a fármacos o a tóxicos. Hay que destacar que la causa médica más frecuente de agitación es el estado confusional, aumentando el riesgo de este estado a mayor edad del paciente. Como norma general, cuando se utilicen fármacos antipsicóticos en pacientes con agitación psicomotriz, es preferible su uso por vía oral siempre que el paciente lo acepte, utilizando la vía intramuscular de segunda elección<sup>42</sup>.

- El “haloperidol” es el fármaco más utilizado en la agitación psicomotriz por la amplia experiencia en su uso, su aceptable tolerancia y el bajo riesgo en aplicaciones ocasionales. Si es necesario se utilizará la vía intramuscular, teniendo en cuenta que los niveles en plasma son entre dos y tres veces superiores que por vía oral. En personas sin patología orgánica de riesgo se empezará con 2,5-5 mg por vía intramuscular hasta un máximo de 5 mg cada seis horas, sin sobrepasar los dos o tres días con esta pauta. En tratamientos de corta duración (24-48 horas) la tolerancia es buena, con pocas repercusiones cardiovasculares. Es posible la aparición de SEP, casi siempre en forma de “disonías agudas” como tortícolis, crisis oculogiras, protusión de lengua o disartria. La instauración de 1-2 mg de biperideno o 2-5 mg de trihexifenidilo suele mejorar por completo la distonía en pocas horas.
  - Otro fármaco clásicamente empleado es la “clorpromazina”, presenta un perfil más sedativo que el haloperidol pero requiere un mayor control cardiovascular ya que la actividad antagonista adrenérgica periférica puede producir hipotensiones clínicamente relevantes. Por otra parte, también puede causar SEP como el haloperidol. Las dosis empleadas por vía intramuscular son entre 50-100 mg.
  - En la actualidad también disponemos de antipsicóticos atípicos administrables en forma intramuscular como la ziprasidona, la olanzapina y el aripiprazol. Estos fármacos se caracterizan por tener una eficacia bien demostrada y una magnífica tolerancia. La “olanzapina” se presenta en viales de 10 mg. La dosis inicial puede ser de 10 mg, y hasta pasadas dos horas no puede administrarse una nueva dosis que no sobrepasará los 20 mg/día.<sup>43</sup> La “ziprasidona” se presenta en viales de 20mg, pudiéndose emplear hasta 40 mg cada 24 horas con precauciones similares a la olanzapina. El “aripiprazol” se presenta en viales de 9,75 mg, pudiéndose emplear hasta un máximo de 30 mg/día.
  - Finalmente también disponemos de un fármaco eficaz en la agitación, el “zuclopentixol”, en una formulación galénica idónea (zuclopentixol acetato) que tiene efecto *depot* pero con una duración no superior a los dos-tres días. Las dosis dependen de la intensidad del cuadro igual que con los anteriores medicamentos, oscilando entre 50 y 150mg cada 48 horas. La tolerancia es buena en tratamientos breves, con riesgo únicamente de presentar SEP si la administración se prolonga. Por tolerancia, eficacia y comodidad de uso, es probablemente el fármaco de primera elección en cuadros de agitación que se pre- vean prolongados (más de 24 horas).
  - En agitaciones leves y clínicamente manejables el uso de “benzodiazepinas” puede ser muy útil, sin embargo, en episodios de agitación severos, con imposibilidad del uso de vía oral, la aplicación de este tipo de fármacos suele ser poco eficaz, en parte por su mala absorción intramuscular y en parte por el riesgo producir somnolencia sin menguar la agitación, lo cual hace menos manejable el episodio. Nunca se deben emplear benzodiazepinas por vía endovenosa dado el riesgo de disminución del volumen de eyección cardíaco.
- a. **Episodios psicóticos inducidos por fármacos.** Los cuadros psicóticos inducidos por fármacos más frecuentes en la práctica clínica son los secundarios al uso de “agonistas dopaminérgicos”



indubitável que o tratamento idóneo será o que incidir na origem da mesma<sup>41</sup>. Como revela a tabela 3, existem causas diferentes de agitação psicomotora entre as quais se destacam as causas psiquiátricas, como o episódio maniaco tornar-se psicótico agudo, patologias médicas tal como a demência e as causas secundárias serem fármacos ou tóxicos. Há que destacar que a causa médica mais frequente de agitação é o estado confusional, aumentando o seu risco conforme o aumentar da idade do paciente. Como regra geral, quando se utilizam fármacos antipsicóticos em pacientes com agitação psicomotora, é preferível o seu uso através da via oral sempre que o paciente o aceite, utilizando a via intramuscular como segunda escolha<sup>42</sup>.

- O «haloperidol» é o fármaco mais utilizado na agitação psicomotora pela ampla experiência no seu uso, a sua tolerância aceitável e o baixo risco em aplicações ocasionais. Se necessário utiliza-se a via intramuscular, tendo em conta que os níveis do plasma são entre dois a três vezes superiores do que pela via oral. Em pessoas sem patologia orgânica de risco começarão com 2,5-5 mg por via intramuscular até a um máximo de 5 mg a cada seis horas, sem ultrapassar os dois ou três dias, seguindo esta norma de tratamento. Em tratamentos de curta duração (24-48 horas) a tolerância é satisfatória, com poucas repercussões cardiovasculares. É possível o aparecimento de SEP, quase sempre em forma de «distonias agudas» como torcicolo, crises oculógiras, protusão da língua ou disartria. A instauração de 1-2 mg de biperideno ou de 2-5 mg de trihexifenidilo parece melhorar por completo a distonia em poucas horas.
  - Outro fármaco classicamente usado é a «clorpromazina», que apresenta um perfil mais sedativo que o haloperidol, mas requiere um maior controlo cardiovascular, já que a atividade antagonista adrenérgica periférica pode produzir hipotensões clinicamente relevantes. Por outro lado, também pode causar SEP como o haloperidol. As doses utilizadas através da via intramuscular são entre 50-100 mg.
  - Na atualidade também dispomos de antipsicóticos atípicos administráveis de forma intramuscular como a ziprasidona, a olanzapina e o aripiprazol. Estes fármacos caracterizam-se por ter uma eficácia bem demonstrada e uma magnífica tolerância. A «olanzapina» apresenta-se em ampolas de 10 mg. A dose inicial pode ser de 10 mg e até passadas duas horas não pode ser administrada uma nova dose que não ultrapasse os 20 mg/dia<sup>43</sup>. A ziprasidona apresenta-se em ampolas de 20 mg, podendo ser utilizado até 40 mg a cada 24 horas com precauções similares à olanzapina. O «aripiprazol» apresenta-se em ampolas de 9,75 mg, podendo ser utilizado até a um máximo de 30 mg/dia.
  - Por fim dispomos também de um fármaco eficaz na agitação, o «zuclopentixol», que é uma fórmula galénica idónea (acetato de zuclopentixol) que tem efeito *depot*, mas com uma duração não superior a dois-três dias. As doses dependem da intensidade do estado clínico, igual ao dos medicamentos anteriores, oscilando os 50 mg e os 150 mg em cada 48 horas. A tolerância é satisfatória com tratamentos breves, com o único risco de provocar SEP se a sua administração se prolongar. Com tolerância, eficácia e comodidade pelo uso, é provável o fármaco de primeira escolha nos quadros de agitação seja previsto a sua prolongação (mais de 24 horas).
  - Em agitações leves e clinicamente manobráveis, o uso de «benzodiazepinas» pode ser muito útil, contudo, em episódios de agitação severos, com a impossibilidade do uso da via oral, a aplicação deste tipo de fármacos parece ser pouco eficaz, em parte pela sua má absorção intramuscular e por outra pelo risco de produzir sonolência sem reduzir a agitação, no qual o episódio é menos manobrável. Nunca se deve inserir benzodiazepinas por via endovenosa, dado o risco de diminuição do volume de ejeção cardíaca.
- a. **Episódios psicóticos induzidos por fármacos.** Os quadros psicóticos, induzidos mais frequentemente por fármacos na prática clínica, são os secundários pelo uso de «agonistas dopaminérgicos»

empleados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los más importantes comercializados en España son: levodopa, bromocriptina, pergolida, cabergolida y ropirinol. En estos casos el uso de fármacos antipsicóticos típicos con capacidad para producir SEP está obviamente contraindicado. La primera medida a tomar es la reducción u optimización de la dosis del antiparkinsoniano. En caso de que esto no sea posible o resulte insuficiente, el tratamiento de elección es la quetiapina o la clozapina a dosis bajas. El empleo de clozapina está sujeto al programa de seguimiento correspondiente, con el objeto de minimizar el riesgo de complicaciones hematológicas tal y como está descrito en el apartado sobre efectos adversos. Actualmente la clozapina tiene la indicación de tratamiento de psicosis por agonistas de la dopamina, por ello es sin duda la elección más oportuna.

Otras situaciones como la inducción de episodios psicóticos por “corticoides”, “xantinas” u “hormonas tiroideas”, pueden ser tratados con fármacos antipsicóticos típicos de buena tolerancia o los modernos atípicos. En caso de que el inicio sea una agitación psicomotora se seguirán las indicaciones del apartado anterior. Entre los fármacos típicos destaca por su manejabilidad la perfenazina a dosis entre 8-24 mg/ día. Entre los de segunda generación son útiles todos ellos. Las dosis orientativas estarán en el rango bajo de las mostradas en la tabla 3. Si el paciente requiere dosis mas elevadas es preferible la derivación a la atención especializada.

En cuanto a los episodios psicóticos inducidos por “sustancias de abuso”, como la cocaína, anfetamina y derivados, como suelen presentar- se en forma muy aguda y recortada son aplicables las indicaciones comentadas en el apartado de agitación psicomotriz. Quizás merece una mención especial la denominada psicosis cannábica, ya que en ocasiones no se presenta de forma aguda sino más progresiva, siendo el tratamiento superponible a los anteriormente comentados.

### 3.2. INDICACIONES GENERALES PARA EL EMPLEO DE ANTIPSICÓTICOS

En los apartados anteriores se comentan aspectos concretos de cada indicación, pero existen unas normas generales para el empleo de los antipsicóticos que deben considerarse si la situación clínica lo permite:

- a. Debe seleccionarse el fármaco según la indicación, perfil de efectos adversos, estimación de la duración del tratamiento y evaluando el balance riesgo/beneficio.
- b. A ser posible se debe iniciar el tratamiento con dosis moderadas aumentando cada 24-48 horas hasta alcanzar la dosis que presumiblemente controlará los síntomas.
- c. Preferentemente se emplearan fármacos de segunda generación o atípicos por su mayor eficiencia y mejor relación actividad antipsicótica/ efectos adversos. La superioridad de estos fármacos se evidencia en el comentado estudio CATIE<sup>23</sup>, EUFEST<sup>25</sup> y en el meta-análisis que comparan la efectividad de antipsicóticos típicos versus atípicos<sup>27, 44</sup>.
- d. Si se emplean fármacos de primera generación, es aconsejable el empleo de medicación anti-colinérgica si aparecen SEP. La dosis máxima debe intentar limitarse a tres o cuatro semanas, aunque cada caso puede recibir un criterio individualizado. En todo caso, dicha dosis máxima no debe prolongarse más de lo necesario para el control de los síntomas agudos. La dosis de mantenimiento debe conseguirse también de forma muy progresiva. Siempre que sea posible se efectuará el cambio a antipsicóticos atípicos por su superioridad en tratamientos prolongados: igual efectividad, mejor tolerabilidad y significativa mejor adherencia al tratamiento.
- e. La segunda fase del mencionado estudio CATIE demuestra que, ante la resistencia terapéutica a cualquier antipsicótico, la mejor opción es siempre el cambio a clozapina. Esta opción es igualmente válida tanto si el primer fármaco empleado es de primera como de segunda generación<sup>45</sup>.

utilizados no tratamento da doença de Parkinson. Os fármacos mais importantes, comercializados em Espanha são: levodopa, bromocriptina, pergolida, cabergolina e ropirinol. Nestes casos, o uso de fármacos antipsicóticos típicos, com capacidade para provocar SEP, está obviamente contra-indicado. A primeira medida a tomar é a redução ou otimização das doses do antiparkinsoniano. Caso não seja possível ou tenha resultados insuficientes, o tratamento escolhido é a quetiapina ou a clozapina com doses baixas. A utilização de clozapina está sujeita ao programa de seguimento correspondente, com o objetivo de minimizar o risco de complicações hematológicas, tal como está descrito no artigo sobre os efeitos adversos. Atualmente a clozapina tem a indicação do tratamento da psicose por agonistas da dopamina. Por isso, é sem dúvida a escolha mais oportuna.

Outras situações como a indução de episódios psicóticos chamados de «corticoides», «xantinas» ou «hormonas tiroideias», podem ser tratados com fármacos antipsicóticos típicos de tolerância satisfatória ou com atípicos modernos. No caso de haver inicialmente uma agitação psicomotora irão ser seguidas as indicações do artigo anterior. Entre os fármacos típicos é destacado pela funcionalidade da perfenazina com doses entre 8 e 24 mg/ dia. Entre fármacos de segunda geração, todos eles são úteis. As doses indicativas irão estar num baixo intervalo, apresentadas na tabela 3. Se o paciente necessitar de doses mais elevadas é preferível o encaminhamento para a atenção especializada.

Relativamente a episódios psicóticos induzidos por «abuso de substâncias» como a cocaína, anfetamina e derivados, como costumam aparecer de forma muito aguda e reduzida, são aplicáveis as indicações mencionadas no artigo sobre a agitação psicomotora. Eventualmente merece uma referência especial à denominada psicose canábica, já que por vezes não se apresenta de forma aguda, mas sim mais progressiva, sendo o tratamento sobreponível aos que foram anteriormente comentados.

### 3.2. INDICAÇÕES GERAIS PARA O USO DE ANTIPSICÓTICOS

Nos pontos anteriores comentam-se os aspetos concretos de cada indicação, mas existem normas gerais para a utilização dos antipsicóticos que devem ser consideradas, se a situação clínica o permitir:

- a. Deve ser selecionado o fármaco segundo a indicação, perfil dos efeitos adversos, estimativa da duração do tratamento e avaliação do balanço de risco/benefício.
- b. Se possível, iniciar o tratamento com doses moderadas, aumentando a cada 24-48 horas até alcançar a dose que presumivelmente irá controlar os sintomas.
- c. Foram utilizados, sobretudo, os de segunda geração ou os atípicos pela sua maior eficiência e melhor relação na atividade antipsicótica/efeitos adversos. A superioridade destes fármacos evidencia-se no analisado estudo *CATIE*<sup>23</sup>, *EUFEST*<sup>25</sup> e na meta-análise que comparam a efetividade de antipsicóticos típicos versus atípicos<sup>27,44</sup>.
- d. Se são utilizados fármacos de primeira geração é aconselhável a utilização de medicação anti-colinérgica se aparecerem SEP. A duração do tratamento com a dose máxima não deve ultrapassar as três ou quatro semanas, embora cada caso possa receber um critério individualizado. Seja como for, essa dose máxima não deve ser prolongada mais do que necessário para o controlo dos sintomas agudos. A dose de manutenção deve também ser conseguida de forma muito progressiva. Sempre que possível será efetuado a alteração dos antipsicóticos atípicos pela sua superioridade em tratamentos prolongados: igual efetividade, melhor tolerância e melhoria significativa na adesão ao tratamento.
- e. A segunda fase do referido estudo *CATIE* demonstra que, perante a resistência terapêutica a qualquer antipsicótico, a melhor opção é sempre a mudança para a clozapina. Esta opção é igualmente válida, tanto se o primeiro fármaco utilizado é de primeira ou de segunda geração<sup>45</sup>.

#### 4. FARMACOCINÉTICA E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los antipsicóticos son una familia de fármacos heterogénea con unas características farmacocinéticas propias para cada uno de los grupos. En la tabla 4 se resumen las características farmacocinéticas de estos fármacos. Las interacciones farmacológicas más importantes que pueden presentar los antipsicóticos se muestran en la tabla 5. La mayoría de ellas son de tipo farmacocinético y hacen referencia al incremento o disminución en la metabolización de estos medicamentos o con los que interaccionan a través de modificaciones en su metabolización. Una buena parte de los fármacos se metabolizan en el hígado concretamente en el citocromo P450 a través de

una o más de sus isoenzimas. Algunos fármacos pueden inhibir de forma potente la actividad de algunos de estos isoenzimas que en caso de ser empleados en la metabolización de los antipsicóticos interferirán con la misma<sup>46</sup>.

Otras interacciones se producen a través de dificultar o facilitar la absorción (antiácidos) o la eliminación (vitamina C). Son especialmente importantes los problemas de interacción con alimentos en el caso de la ziprasidona que puede modificar de forma muy importante la biodisponibilidad de este fármaco y los cambios en los niveles plasmáticos que puede inducir el tabaco en fármacos como la clozapina o la olanzapina.

TABLA 4. Características farmacocinéticas de los antipsicóticos

FÁRMACO	U.A.P.	BIODISP. (F)	T máx.	METABOLISMO	VIDA MÉDIA T1/2
Clorpromazina	90-95%	10-33%		CYP2D6	8-35 h
Flufenazina	90-95%	20-50%		CYP2D6	14-24
Tioridazina	99%	25-33%	6 h	CYP2D6	9-30 h
Haloperidol(v.o.)	92%	40-70%	1-3 h	CYP2D6	16-36 h
(i.v.)			11 min		14 h (21h-i.m.)
Risperidona	90%	60%	1-2 h	CYP2D6	3-24 h
Quetiapina	83%	9%	1-2 h	CYP3A4	6,88 h
Ziprasidona	>99%	59%	5 h	CYP3A4	4-10 h
Aripiprazol	>99%	87%	3h	CYP2D6 e 3A4	75 h
Olanzapina	93%	>57%	5-8 h	CYP1A2 (parcial)	20 -70 h (30h)
Clozapina	92-95%	12-81%	3 h	CYP1A2 e 3A3/4	11-105 h (16h)

UAP: Unión a proteínas plasmáticas

TABLA 5. Principales interacciones de los antipsicóticos con otros grupos farmacológicos (continúa en la página siguiente)

FÁRMACO	TIPO DE INTERACCIÓN CON LOS ANTIPSICÓTICOS
Alcohol	Aumento de sedación, aumento de SEP, aumento niveles en plasma (HAL)
Antiácidos	Disminución de la absorción
Anticolinérgicos	Aumento del empeoramiento cognitivo en edad avanzada Disminución niveles plasmáticos (CLP) de antipsicótico por retraso en la absorción aumentando la metabolización antes de ésta Discusión sobre disminución de la eficacia de los antipsicóticos
Anticonvulsivos	Disminución de niveles en plasma
Carbamazepina	Disminución niveles en plasma.
Fenobarbital	A corto plazo incrementa los efectos depresores en SNC Las fenotiacinas aumentan sus niveles en plasma
Valproico	
Antidepresivos	
Tricíclicos	Aumentan los niveles plasmáticos (50% en general)
Fluoxetina	Aumenta los niveles plasmáticos (20% HAL, 76% CLP)
Fluvoxamina	Aumenta los niveles en plasma
Resto ISRS no evaluados*	

#### 4. FARMACOCINÉTICA E INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os antipsicóticos são uma família de fármacos heterogêneos com umas características farmacocinéticas, próprias para cada um dos grupos. Na tabela 4 estão resumidas as características farmacocinéticas destes fármacos. As interações farmacológicas mais importantes que podem apresentar os antipsicóticos estão indicadas na tabela 5. A maioria delas são do tipo farmacocinético e fazem referência ao aumento ou à diminuição na metabolização destes medicamentos, ou com os que interagem através de modificações na sua metabolização. Uma boa parte dos fármacos são metabolizados no fígado, concretamente no citocromo P450 através de uma

ou mais das suas isoenzimas. Alguns fármacos podem inibir de forma potente a atividade de algumas destas isoenzimas, que em caso de serem utilizadas na metabolização dos antipsicóticos irão interferir com a mesma<sup>46</sup>.

Outras interações produzem-se através do impedimento ou facilidade de absorção (antiácidos) ou da eliminação (vitamina C). São especialmente importantes os problemas de interação com os alimentos no caso da ziprasidona, que pode modificar de forma muito importante a biodisponibilidade deste fármaco e as alterações nos níveis plasmáticos que podem induzir o tabaco nos fármacos, como a clozapina ou a olanzapina.

TABELA 4. Características farmacocinéticas dos antipsicóticos

FÁRMACO	U.A.P.	BIODISP. (F)	T máx.	METABOLISMO	VIDA MÉDIA T1/2
Clorpromazina	90-95%	10-33%		CYP2D6	8-35 h
Flufenazina	90-95%	20-50%		CYP2D6	14-24
Tioridazina	99%	25-33%	6 h	CYP2D6	9-30 h
Haloperidol(v.o.) (i.v.)	92%	40-70%	1-3 h 11 min	CYP2D6	16-36 h 14 h (21h-i.m.)
Risperidona	90%	60%	1-2 h	CYP2D6	3-24 h
Quetiapina	83%	9%	1-2 h	CYP3A4	6,88 h
Ziprasidona	>99%	59%	5 h	CYP3A4	4-10 h
Aripiprazol	>99%	87%	3h	CYP2D6 e 3A4	75 h
Olanzapina	93%	>57%	5-8 h	CYP1A2 (parcial)	20 -70 h (30h)
Clozapina	92-95%	12-81%	3 h	CYP1A2 e 3A3/4	11-105 h (16h)

UAP: União a proteínas plasmáticas

TABELA 5. Principais interações dos antipsicóticos com outros grupos farmacológicos (continua na página seguinte)

FÁRMACO	TIPO DE INTERAÇÃO COM OS ANTIPSICÓTICOS
Álcool	Aumento de sedação, aumento do SEP, aumento dos níveis de plasma (HAL)
Antiácidos	Diminuição da absorção
Anticolinérgicos	Aumento do agravamento cognitivo em idade avançada Diminuição dos níveis plasmáticos (CLP) do antipsicótico pelo atraso na absorção, aumentando a metabolização antes desta Discussão sobre a diminuição da eficácia dos antipsicóticos
Anticonvulsivos Carbamazepina Fenobarbital	Diminuição dos níveis no plasma Diminuição de níveis no plasma A curto prazo aumenta os efeitos depressores no SNC As fenotiazinas aumentam os seus níveis no plasma
Valproico	
Antidepressivos Tricíclicos Fluoxetina Fluvoxamina	Aumentam os níveis plasmáticos (50% em geral) Aumenta os níveis plasmáticos (20% HAL, 76% CLP) Aumenta os níveis no plasma
Restantes ISRS não avaliados*	

TABLA 5. Principales interacciones de los antipsicóticos con otros grupos farmacológicos (continuación)

FÁRMACO	TIPO DE INTERACCIÓN CON LOS ANTIPSICÓTICOS
Ansiolíticos	
Alprazolam	Aumenta los niveles en plasma (HAL, FFZ)
Buspirona	Aumenta niveles plasmáticos (HAL)
Antiarrítmicos	
Procainamida	Empeoran la disminución de la conductibilidad eléctrica miocárdica que causan los antipsicóticos se <i>NAT</i> ivos y atípicos
Quinidina	
Antihipertensivos	
Alfa-metildopa	Potenciación de la hipotensión. Estados confusionales al emplearse con antipsicóticos.
Propranolol	Potenciación farmacocinética de antipsicóticos y propranolol al indicarse conjuntamente
Cimetidina	Disminuye niveles plasmáticos de antipsicóticos. Puede aumentar la metabolización de clozapina
Estrógenos	Pueden aumentar los niveles plasmáticos de antipsicóticos
Litio	Puede empeorar los SEP y aumentar la neurotoxicidad en general
Vitamina C	Disminución de niveles plasmáticos empleada a dosis altas (más de 1g/día) probablemente por interferencia en la absorción
Tabaco	Los fumadores suelen presentar niveles de antipsicóticos en plasma entre un 10 y 50% inferiores a los no fumadores

SEP: síntomas extrapiramidales; HAL: haloperidol; CLP: clorpromazina, FFZ: flufenazina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. \*Probable existencia de interacciones con paroxetina por potente inhibición del isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Citalopram y sertralina son inhibidores débiles

## 5. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos indeseables que presentan este grupo terapéutico son variados dependiendo de su actividad farmacodinámica. Tal y como se ha comentado anteriormente, a la luz de los conocimientos actuales la actividad terapéutica de los antipsicóticos no puede ligarse únicamente a su actividad antagonista dopaminérgica, ya que fármacos considerados como de “baja potencia” han demostrado ser tan eficaces como los “potentes” antagonistas dopaminérgicos clásicos como el haloperidol. La potencia antipsicótica debe considerarse quizás según la actividad antagonista global del fármaco, sin centrarse en un sistema de neurotransmisión en concreto. Sin embargo, los efectos indeseables están íntimamente relacionados con la actividad farmacodinámica, dependiendo exclusivamente de los sistemas de neurotransmisión antagonizados. De este modo, los fármacos con actividad antagonista dopaminérgica producirán efectos secundarios de tipo SEP, mientras que los antagonistas dopaminérgicos débiles como la clozapina producirán otros efectos adversos entre los que se encuentran los síntomas vegetativos y metabólicos debidos al bloqueo adrenérgico, serotoninérgico, histaminérgico o muscarínico. En la tabla 6 son agrupados

los efectos indeseables según la causa farmacodinámica que los produce.

### 5.1. SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES (SEP)

Inducidos por el bloqueo dopaminérgico en el área A9 (nigro-estriatal). Pueden producir:

- **“Distonías agudas”** o contracciones bruscas e intensas de un grupo muscular como tortícolis, protusión de lengua, crisis oculogiras (el paciente se ve obligado a mirar hacia arriba), síndrome de *rabbit* (contracciones buconasales similares al “husmeo” de un conejo), torsión de tronco (si aparece como una inclinación lateral se denomina síndrome de Pisa). Otras distonías menos organizadas por grupos musculares pueden provocar una alteración extraña de la marcha o una disartria atípica. Si la distonía es dolorosa o interfiere con la actividad del paciente puede tratarse con eficacia administrando por vía oral o intramuscular de 1 a 2 mg de biperideno o de 2 a 5 mg de trihexifenidilo. En pacientes que presentan estas distonías de forma continua deben instaurarse estas pautas

TABELA 5. Principais interações dos antipsicóticos com outros grupos farmacológicos (continuação)

FÁRMACO	TIPO DE INTERAÇÃO COM OS ANTIPSICÓTICOS
Ansiolíticos	
Alprazolam	Aumenta os níveis do plasma (HAL, FFZ)
Buspirona	Aumenta os níveis plasmáticos (HAL)
Antiarrítmicos	
Procainamida	Agravam a diminuição da condutibilidade elétrica miocárdica que causam os antipsicóticos
Quinidina	sedativos e atípicos
Antihipertensivos	
Alfa metildopa	Aumento de hipotensão. Estados confusionais ao utilizar antipsicóticos.
Propranolol	Aumento da farmacocinética dos antipsicóticos e de propranolol ao indicar de forma conjunta
Cimetidina	Diminui os níveis plasmáticos de antipsicóticos. Pode aumentar a metabolização de clozapina
Estrogénios	Podem aumentar os níveis plasmáticos de antipsicóticos
Lítio	Pode agravar os SEP e aumentar a neurotoxicidade em geral
Vitamina C	Diminuição dos níveis plasmáticos usada em doses altas (mais de 1g/dia), provavelmente por interferência na absorção
Tabaco	Os fumadores parecem apresentar níveis de antipsicóticos em plasma entre 10% e 50%, inferior à dos fumadores

SEP: sintomas extrapiramidais; HAL: haloperidol; CLP: clorpromazina, FFZ: flufenazina; ISRS: inibidores seletivos da recaptção da serotonina. \*Provável existência de interações com paroxetina por potente inibição das isoenzimas CYP2D6 do citocromo P450. Citalopram e sertralina são inibidores débeis

## 5. EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos indesejados que apresentam este grupo terapêutico são variados dependendo da sua atividade farmacodinâmica. Tal como foi comentado anteriormente, à luz dos acontecimentos atuais, a atividade terapêutica dos antipsicóticos não pode ser ligada unicamente à sua atividade antagonista dopaminérgica, já que os fármacos considerados como sendo de «baixa potência» demonstraram ser tão eficazes como os «potentes» antagonistas dopaminérgicos clássicos, como o haloperidol. A potência antipsicótica deve ser talvez considerada segundo a atividade antagonista global do fármaco, sem ser centrado num sistema de neurotransmissão em concreto. Contudo, os efeitos indesejados estão intimamente relacionados com a atividade farmacodinâmica, dependendo exclusivamente dos sistemas de neurotransmissão antagonizados. Deste modo, os fármacos com a atividade antagonista dopaminérgica irão produzir efeitos secundários do tipo SEP, enquanto os antagonistas dopaminérgicos débeis como a clozapina, irão produzir outros efeitos adversos, onde se encontram os sintomas vegetativos e metabólicos devido ao bloqueio adrenérgico, serotoninérgico, histaminérgico ou muscarínico. Na tabela 6 são

agrupados os efeitos indesejados segundo a causa farmacodinâmica que os produz.

### 5.1. SINTOMAS EXTRAPIRAMIDAI (SEP)

Induzidos pelo bloqueio dopaminérgico na área A9 (nigroestriatal). Podem provocar:

- «**Distonias agudas**» ou contrações bruscas e intensas de um grupo muscular como torcicolo, protusão da língua, crises oculógiras (o paciente vê-se obrigado a olhar para cima), a síndrome do coelho (contrações oronasais, similares ao «farejar» de um coelho), torção do tronco (se aparecer como uma inclinação lateral que se denomina como Síndrome de Pisa). Outras distonias menos organizadas por grupos musculares podem provocar uma estranha alteração na marcha ou uma disartria atípica. Se a distonia for dolorosa ou interferir com a atividade do paciente pode ser tratada com eficácia, administrando por via oral ou intramuscular entre 1 a 2 mg de biperideno ou entre 2 a 5 mg de trihexifenidol. Em pacientes que apresentam estas distonias de forma contínua devem ser instauradas estas normas de tratamento como doses diárias de forma preventiva<sup>47</sup>.



TABLA 6. Efectos indeseables de los fármacos antipsicóticos según la potencial actividad antagonizadora de los receptores de los sistemas clásicos de neurotransmisión

BLOQUEO DE LOS RECEPTORES	EFFECTO INDESEABLE PRODUCIDO
Dopaminérgicos (D2)	SEP: distonías agudas, hipertonía, acatisia y temblor. Discinesia tardía. Síntomas negativos secundarios. Inversión del humor
Noradrenérgicos y adrenérgicos (alfa 1)	Hipotensión ortostática, sedación. Inversión del humor
Histaminérgicos (H1)	Somnolencia Aumento de apetito (hidratos de carbono) y aumento de peso
Muscarínicos (m1)	Sequedad de boca y mucosas, estreñimiento, más raramente: dificultad de acomodación visual, retención de orina y alteraciones cognitivas
Serotoninérgicos (5HT)	Posibles efectos aparentemente paradójicos 5HT por incremento relativo de los receptores 5HT1A, en un plano teórico y poco relevante

“**Hipertonía**”, es el aumento permanente del tono muscular. Es un efecto molesto para el paciente y de tratamiento similar a las distonías aunque menos eficaz. Además de los anticolinérgicos mencionados puede ser útil el empleo de relajantes musculares como el diazepam.

“**Acatisia**”, se manifiesta a como la imposibilidad de estar quieto o la necesidad imperiosa de moverse. El paciente está constantemente cambiando el peso del cuerpo de una pierna a otra, no puede permanecer sentado, y si lo hace mueve constantemente alguna extremidad. Es relativamente frecuente, siendo muy importante su identificación correcta dada la posibilidad de confusión con síntomas de agitación o intranquilidad. El tratamiento con anticolinérgicos es poco eficaz y se ha propuesto el uso de benzodiazepinas, beta-bloqueantes o agonistas dopaminérgicos débiles como cafeína o solufilina.

“**Discinesias tardías**”, tal como indica su denominación aparece tardíamente en pacientes sometidos a tratamiento antipsicótico crónico. Se debe probablemente a la hipersensibilidad dopaminérgica inducida por el bloqueo continuado producido por los antipsicóticos durante meses. El incremento de dosis lo mejora temporalmente pero empeora a la larga el pronóstico, ya que después de una nueva sensibilización del receptor volverá a aparecer.

Se manifiesta como movimientos continuos, las más frecuentes son las buco-linguales en las que el paciente repasa la cavidad bucal con su lengua. Es un efecto visualmente aparatoso, involuntario, pero subjetivamente poco molesto. El tratamiento idóneo es cambiar el antagonista dopaminérgico por un antipsicótica de segunda generación, preferentemente la clozapina a dosis entre 150 y 300 mg/día de forma progresiva.

En caso de que cualquiera de estos efectos sea muy intenso, molesto o peligroso para el paciente, estará indicado el cambio a antipsicóticos atípicos, aunque la seguridad de una ausencia absoluta de SEP sólo la pueden dar la quetiapina o la clozapina. La legislación española permite el uso de la clozapina tanto por ineficacia de otros medicamentos como por intolerancia a los mismos.

## 5.2. EFECTOS INDESEABLES CARDIOVASCULARES

El más frecuente es la “hipotensión ortostática” debida al bloqueo  $\alpha_1$  adrenérgico. Aunque algunos clínicos lo tratan con fármacos aminérgicos, suele ser suficiente recomendar que el paciente evite cambios bruscos a bipedestación e incrementar el uso de sal en las comidas. Eventualmente pueden administrarse cápsulas de cloruro sódico.



TABELA 6. Efeitos indesejados dos fármacos antipsicóticos segundo a potencial atividade antagonizadora dos receptores dos sistemas clássicos de neurotransmissão

BLOQUEIO DOS RECEPTORES	EFEITO INDESEJADO PRODUZIDO
Dopaminérgicos (D2)	SEP: distonias agudas, hipertensão, acatisia e tremores. Discinesia tardia. Efeitos secundários negativos. Mudanças de humor
Noradrenérgicos e adrenérgicos (alfa 1)	Hipotensão ortostática, sedação. Mudanças de humor
Histaminérgicos (H1)	Sonolência Aumento de apetite (hidratos de carbono) e aumento de peso
Muscarínicos (m1)	Secura da boca e das mucosas, prisão de ventre; menos comum: dificuldade na acomodação visual, retenção urinária e alterações cognitivas.
Serotoninérgicos (5HT)	Possíveis efeitos aparentemente paradoxais de 5HT pelo aumento relativo dos receptores 5HT <sub>1a</sub> , num plano teórico e pouco relevante

- **“Hipertonia”** é o aumento permanente do tônus muscular. É um efeito perturbador para o paciente e de tratamento similar às distonias, apesar de ser menos eficaz. Além dos anticolinérgicos mencionados pode ser útil a utilização de relaxantes musculares como o diazepam.

- **“Acatisia”** manifesta-se como a impossibilidade de estar parado ou a necessidade imperiosa de se movimentar. O paciente está constantemente a transferir o peso do corpo de uma perna à outra, não pode permanecer sentado e se o fizer move constantemente alguma extremidade. É relativamente frequente, sendo muito importante a sua identificação correta, dada a possibilidade de confusão com os sintomas de agitação ou inquietude. O tratamento com anticolinérgicos é pouco eficaz e foi proposto o uso de benzodiazepinas, beta-bloqueadores ou agonistas dopaminérgicos débeis como a cafeína ou a selegilina.

- **“Discinesias tardias”**, tal como indica a sua denominação aparece tardiamente em pacientes submetidos a tratamento antipsicótico crónico. Deve-se provavelmente à hipersensibilidade dopaminérgica induzida pelo bloqueio contínuo, produzido pelos antipsicóticos durante meses. O aumento da dose causa melhoria de forma temporária, mas piora ao longo do prognóstico, já que depois duma nova sensibilização do recetor irá voltar a aparecer.

Manifesta-se com movimentos contínuos, as mais frequentes são as bucolinguais, nas que o paciente repassa a cavidade bucal com a sua língua. É um efeito visualmente aparatoso, involuntário, mas subjetivamente pouco perturbador. O tratamento idóneo é alterar o antagonista dopaminérgico por um antipsicótico de segunda geração, de preferência a clozapina com doses entre 150 e 300 mg/dia de forma progressiva.

Caso alguns destes efeitos seja muito intenso, perturbador ou perigoso para o paciente, irá estar indicada a alteração para antipsicóticos atípicos, embora a segurança de uma ausência absoluta de SEP apenas podem dar quetiapina ou clozapina. A legislação espanhola permite o uso da clozapina, tanto por ineficácia de outros medicamentos como pela intolerância aos mesmos.

## 5.2. EFEITOS CARDIOVASCULARES INDESEJADOS

O mais frequente é a «hipotensão ortostática» devido ao bloqueio  $\alpha_1$  adrenérgico. Embora alguns clínicos a tratem com fármacos aminérgicos, parece ser suficiente para recomendar que o paciente evite alterações bruscas de bipedestação e aumentar o uso de sal nas comidas. Eventualmente podem ser administradas cápsulas de cloreto de sódio.

También pueden producirse “retrasos en la despolarización ventricular” expresados en el electrocardiograma como alargamiento del segmento QT y PR, más raramente depresión del ST y aplanamiento de la onda T. Con frecuencia estos cambios no tienen repercusión clínica, aunque de presentarse deberán ser evaluados individualmente. La “muerte súbita” es rara aunque de mayor incidencia que en la población general. La detección específica del alargamiento del segmento QT durante el empleo del sertindol, aconseja un control previo electrocardiográfico y posteriormente con una cierta periodicidad durante la primera etapa de su instauración.

### 5.3. SÍNTOMAS ANTICOLINÉRGICOS

El bloqueo de los receptores muscarínicos (m1) puede inducir efectos indeseables muy característicos que también presentan los antidepresivos tricíclicos y los antihistamínicos. Los más frecuentes son la “sequedad de boca” y el “estreñimiento”. Para mejorarlos o paliarlos es recomendable que el paciente utilice caramelos sin azúcar (por la protección dental) mejor que cualquier colinérgico de dudoso efecto. El estreñimiento es aconsejable corregirlo con dieta o con suplementos de fibra dietética.

Con menor frecuencia pueden inducir “retención de orina” a tratar con betanecol a dosis de 25 mg dos o tres veces al día, y más raramente pueden producir “estados confusionales” (síndrome anticolinérgico central). A estos últimos son especialmente vulnerables los pacientes de edad avanzada. Su identificación es importante dado el riesgo de atribuir los síntomas delirantes a la enfermedad psicótica de base. La existencia de desorientación temporo-espacial deben sugerir al clínico esta posibilidad. Finalmente, también pueden producir dificultades de acomodación visual o “visión borrosa”. Las lentes correctoras pueden ser de ayuda, al contrario del uso de fisostigmina en colirio que es de efectos fugaces y poco útiles.

Este tipo de efecto adverso es raro en los potentes antagonistas dopaminérgicos, siendo más característico de los antipsicóticos atípicos como la clozapina o la olanzapina. La risperidona y el sertindol prácticamente carecen de estos efectos.

### 5.4. EFECTOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS

Algunos de los fármacos pertenecientes al grupo de los antipsicóticos pueden inducir descensos benignos del recuento total de leucocitos. Generalmente se estabilizan por encima de 3.000 sin repercusiones clínicas. La complicación hematológica más grave es la agranulocitosis (cifras de leucocitos por debajo de 500), aunque es de muy baja incidencia. La prevalencia de este efecto indeseable varía mucho según los estudios, pero probablemente sea inferior a un caso de cada 100.000 tratados. La frecuencia de agranulocitosis es especialmente importante con la clozapina, por lo que está sujeta en todos los países donde está comercializada a programas de seguimiento específicos que comprenden analíticas semanales durante el periodo de máximo riesgo (los cuatro primeros meses de tratamiento), para continuar posteriormente con analíticas mensuales<sup>48</sup>. Después de un alarmante aumento de la prevalencia publicado en Escandinavia, la mayoría de programas de seguimiento tasan la prevalencia en un 1:1.000 como máximo. La agranulocitosis inducida por clozapina es probablemente de origen autoinmune, de presentación brusca en la mitad de los casos y de alto riesgo de muerte si no se toman medidas con rapidez, por ello poseen una gran relevancia los mencionados programas de seguimiento.

### 5.5. EMBARAZO Y LACTANCIA

Todos los fármacos aprobados para el consumo humano son clasificados en cinco grupos según el riesgo de teratogénesis. Aunque en general es mejor evitar cualquier medicamento en la mujer embarazada, en muchas ocasiones es imprescindible su uso, ya que evitarlo puede suponer un mayor riesgo para el feto como en el caso de pacientes agitadas. Los estudios controlados con fármacos sobre su actividad teratogénica son escasos por motivos éticos. La mayoría de los fármacos antipsicóticos clásicos están clasificados en el grupo C excepto la clozapina que es considerada en el B. Sin embargo, la limitación de su uso por el riesgo de agranulocitosis puede influir en el hecho de que existan menos comunicaciones sobre el riesgo fetal que puede significar su utilización. El peso de las evidencias clínicas señala que el

Também podem ser produzidos «atrasos na despolarização ventricular» expressos no eletrocardiograma como alargamento do segmento QT e PR, mais raramente a depressão do segmento ST e o achatamento da onda T. Estas alterações não têm repercussão clínica frequente, mas ao apresentarem-se devem ser avaliados de forma individual. A «morte súbita» é rara, embora com maior incidência do que na população geral. A deteção específica do alargamento do segmento QT durante a utilização do sertindol aconselha um controlo prévio eletrocardiográfico e posteriormente, com uma certa periodicidade durante a primeira etapa da sua instauração.

### 5.3. SINTOMAS ANTICOLINÉRGICOS

O bloqueio dos recetores muscarínicos (m1) pode induzir efeitos indesejados muito característicos que também apresentam os antidepressivos tricíclicos e os anti-histamínicos. Os mais frequentes são a «secura da boca» e a «prisão de ventre». Para melhorá-los ou remediá-los é recomendado que o paciente utilize caramelos sem açúcar (para a proteção dentária), melhor do que qualquer colinérgico de efeito duvidoso. Para a prisão de ventre é aconselhável tratá-la com dieta ou com suplementos de fibra dietética.

É possível que provoquem «retenção urinária» com menos frequência, a tratar com betanecol com doses de 25 mg, duas ou três vezes ao dia e raramente podem produzir «estados confusionais» (síndrome central anticolinérgico). Estes últimos são especialmente vulneráveis nos pacientes com idade avançada. A sua identificação é importante dado ao risco de atribuir os sintomas delirantes à doença psicótica de suporte. A existência da desorientação têmporo-espacial deve alertar o clínico para esta possibilidade clínica. Finalmente também podem criar dificuldades de acomodação visual ou «visão turva». As lentes de correção podem ser uma ajuda, ao contrário do uso de fisostigmina em colírio que tem efeitos fugazes e pouco úteis.

Este tipo de efeito adverso é raro nos potentes antagonistas dopaminérgicos, sendo mais característicos os antipsicóticos atípicos, como a clozapina ou a olanzapina. A risperidona e o sertindol carecem praticamente deste efeito.

### 5.4. EFEITOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS

Alguns destes fármacos pertencentes ao grupo dos antipsicóticos podem induzir quedas benignas da contagem total de leucócitos. Geralmente estabilizam-se acima dos 3.000 sem repercussões clínicas. A complicação hematológica mais grave e a agranulocitose (taxa de leucócitos abaixo de 500), embora seja de muita baixa incidência. A prevalência deste efeito indesejável varia muito segundo os estudos, mas provavelmente irá ser inferior a um caso em cada 100.000 tratados. A frequência de agranulocitose é especialmente importante com a clozapina, pelo que está sujeita em todos os países, onde está comercializada a programas de seguimento específicos que compreendem exames semanais durante o período de máximo risco (os quatro primeiros meses de tratamento), para continuar posteriormente com exames mensais<sup>48</sup>. Depois de um aumento alarmante da prevalência publicada na Escandinávia, a maioria dos programas de seguimento taxam no máximo a prevalência de 1 em cada 1000. A agranulocitose induzida por clozapina é provavelmente de origem autoimune, de apresentação brusca na metade dos casos e de alto risco de morte se não forem tomadas medidas rapidamente. Por isso, os programas de seguimento mencionados possuem uma grande relevância.

### 5.5. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Todos os fármacos aprovados para o consumo humano são classificados em cinco grupos segundo o risco de teratogénese. Embora, em geral, o melhor é evitar qualquer medicamento na mulher grávida, é imprescindível o seu uso em muitas ocasiões, já que ao evitá-lo pode supor um maior risco para o feto como o caso de pacientes agitados. Os estudos controlados com fármacos sobre a sua atividade teratogénica são escassos por motivos éticos. A maioria dos fármacos antipsicóticos clássicos estão classificados no grupo C, exceto a clozapina que é considerado no grupo B. Contudo, a limitação do seu uso pelo risco de agranulocitose pode influenciar o facto de que existam menos comunicações sobre o risco fetal, que pode significar a sua utilização. O peso das provas clínicas assinala que

riesgo es bajo y asumible para fenotiazinas y haloperidol. De momento, dada la insuficiente información actual, se desaconseja el empleo de antipsicóticos atípicos y de reciente introducción en el mercado.

Todos estos fármacos pasan a la leche materna en cantidades muy variables que pueden llegar a ser iguales a los niveles en plasma. No existe ninguna evidencia respecto a que estas cantidades sean seguras para el feto, por lo que la lactancia se desaconseja<sup>49</sup>.

## 5.6. DISFUNCIÓN SEXUAL E HIPERPROLACTINEMIA

Al igual que ocurrió con los inhibidores de la recaptación de serotonina, la posibilidad de contar con fármacos con mejor perfil de tolerancia como los antipsicóticos de segunda generación, hace que algunos efectos secundarios como la disfunción sexual sean en la actualidad un problema de primera magnitud y una causa frecuente de abandono. De acuerdo con los datos actuales algunos antipsicóticos inducen disfunción sexual en más de la mitad de los casos<sup>50</sup>. A su vez, estos fármacos son lo que con mayor frecuencia inducen hiperprolactinemia, efecto secundario cuya importancia en la salud física de los pacientes se ha infravalorado hasta la actualidad.

## 5.7. TRASTORNOS METABÓLICOS Y AUMENTO DE PESO

La importancia de los efectos adversos extrapiramidales relegaron a un segundo término la atención sobre cualquier otro tipo de efectos adversos. Sin embargo, tanto los antipsicóticos convencionales como los de segunda generación están asociados a otros problemas importantes entre los que se debe incluir el aumento de peso, las dislipemias e hiperglicemia con el consiguiente riesgo metabólico y cardiovascular<sup>51</sup>.

La obesidad, cada día más prevalente en los países desarrollados, se ha convertido en un grave problema de salud pública. Es especialmente relevante en la población de pacientes en tratamiento antipsicótico, asociándose en algunos estudios a hipertensión arterial, diabetes tipo 2, enfermedades coronarias y

problemas respiratorios, y por consiguiente a una reducción en la expectativa de vida<sup>52</sup>.

Los fármacos con mas capacidad para inducir este efecto adverso son la clozapina, olanzapina y quetiapina por este orden, seguidos por risperidona. En menor grado se encuentra el sertindol, mientras que ziprasidona y amisulpride apenas implican este riesgo<sup>51</sup>. También el mencionado estudio CATIE ha mostrado parcialmente datos muy cercanos a estos<sup>23</sup>.

Considerando las ventajas del empleo de antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia, las medidas más sensatas deben ser preventivas y no excluyentes en cuanto a la instauración de estos fármacos. Es imprescindible: recomendar un cambio de hábitos en la alimentación, reduciendo al máximo los hidratos de carbono y moderando la ingesta, y recomendar el ejercicio físico desde el principio.

En caso de que el paciente, por sus características psicopatológicas o por peculiaridades metabólicas, muestre un síndrome metabólico no controlable, el cambio de antipsicótico debe ser a fármacos con bajo riesgo de este tipo de efectos secundarios como amisulpride, ziprasidona o aripiprazol.

## 5.8. SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Es una reacción idiosincrásica rara pero potencialmente fatal también llamada catatonía hipotérmica. Se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, alteración de la conciencia y disfunción autonómica (sudor, taquicardia, incontinencia urinaria). No hay evidencias de que alguno de los neurolépticos tenga mayor probabilidad de producir este síndrome. Aunque el haloperidol es el fármaco más descrito en la literatura, posiblemente sea debido a que es el neuroléptico más usado. En los últimos años, se ha descrito este efecto adverso con todos los antipsicóticos de segunda generación, incluida la clozapina.

Aunque es una complicación poco frecuente (1%) es grave y aproximadamente en el 10% de los casos puede ser fatal. Puede aparecer al comienzo del tratamiento o después de varios meses, es de inicio rápido y no se necesitan dosis altas para que se produzca.

o risco é baixo e aceitável para fenotiazinas e haloperidol. De momento, dada a insuficiência de informação atual, desaconselha-se a utilização de antipsicóticos atípicos e de recente introdução no mercado.

Todos estes fármacos passam para o leite materno em quantidades muito variáveis e podem chegar a serem iguais aos níveis do plasma. Não existe nenhuma prova referente a que estas quantidades sejam seguras para o feto, pelo que a lactação é desaconselhada<sup>49</sup>.

## 5.6. DISFUNÇÃO SEXUAL E HIPERPROLACTINÉMIA

Tal como ocorreu com os inibidores da recaptção de serotonina, a probabilidade de contar com fármacos com melhor perfil de tolerância como os antipsicóticos de segunda geração, faz com que alguns efeitos secundários como a disfunção sexual sejam na atualidade um problema de primeira magnitude e uma causa frequente de abandono. De acordo com os dados atuais, alguns antipsicóticos induzem disfunção sexual em mais de metade dos casos<sup>50</sup>. Por sua vez, estes fármacos são os que com maior frequência induzem hiperprolactinemia, efeito secundário cuja importância na saúde física dos pacientes subvalorizou-se até à atualidade.

## 5.7. DISTÚRBIOS METABÓLICOS E AUMENTO DE PESO

A importância dos efeitos adversos extrapiramidais relegaram a um segundo termo, a atenção sobre qualquer outro tipo de efeitos adversos. Contudo, tanto os antipsicóticos convencionais como os de segunda geração estão associados a outros problemas importantes, entre os que incluem o aumento de peso, as dislipidémias e a hiperglicemia com o consequente risco metabólico e cardiovascular<sup>51</sup>.

A obesidade, a cada dia é mais prevalente nos países desenvolvidos, converteu-se num grave problema de saúde pública. É especialmente relevante na população de pacientes no tratamento antipsicótico, sendo associado nalguns estudos a hipertensão arterial, diabetes tipo 2, doenças

coronárias e problemas respiratórios, e por conseguinte uma redução na expectativa de vida<sup>52</sup>.

Os fármacos com mais capacidade para induzir este efeito adverso são por esta ordem: a clozapina, a olanzapina e a quetiapina, seguidos por risperidona. Em menor grau encontra-se o sertindol, enquanto a ziprasidona e a amisulprida apenas implicam este risco<sup>51</sup>.

Também o estudo *CATIE*, já mencionado, mostrou parcialmente dados muito próximos a estes<sup>23</sup>.

Considerando as vantagens da utilização de antipsicóticos atípicos no tratamento da esquizofrenia, as medidas mais sensatas devem ser preventivas e não exclusivas enquanto à instauração destes fármacos. É imprescindível: recomendar uma alteração de hábitos alimentares, reduzindo ao máximo os hidratos de carbono e moderando a ingestão, e recomendar o exercício físico desde o princípio. No caso de que o paciente, pelas suas características psicopatológicas ou pelas peculiaridades metabólicas, apresente uma síndrome metabólica não controlável, a alteração do antipsicótico deve ser com fármacos de baixo risco com este tipo de efeitos secundários, como a amisulprida, a ziprasidona ou o aripiprazol.

## 5.8. SÍNDROME MALIGNA DOS NEUROLÉTICOS (SMN)

É uma reação idiossincrática rara, mas potencialmente fatal, também chamada de catatonía e hipotermia maligna. Caracteriza-se pela rigidez muscular, hipertermia, alteração da consciência e disfunção autónoma (suor, taquicardia, incontinência urinária). Não há provas de que alguns dos neurolépticos tenha maior probabilidade de produzir esta síndrome. O haloperidol é o fármaco mais descrito na literatura, possivelmente por devido a ser o neuroléptico mais usado. Nos últimos anos, descreveu-se este efeito adverso com todos os antipsicóticos de segunda geração, inclusive a clozapina.

Embora seja uma complicação pouco frequente (1%) é grave e aproximadamente em 10% dos casos pode ser fatal. Pode aparecer no começo do tratamento ou depois de vários meses, tem um começo rápido e não necessitam de doses altas para que se produza.

La aparición de efectos extrapiramidales severos con gran rigidez suele ser el síntoma más precoz. La severa rigidez podría explicar la hipertermia por el aumento de producción de calor por los músculos los cual contribuye a una aumento de la CPK reflejando un riesgo de mioglobinuria e insuficiencia renal aguda. La hipertermia puede llevar a la deshidratación y a un disbalance hidroelectrolítico.

Una detección temprana y un rápido tratamiento de la sintomatología extrapiramidal, es la mejor medida para disminuir su progresión y prevenir complicaciones. El tratamiento es inespecífico: la supresión del fármaco, tratamiento sintomático y monitorización intensiva de las funciones respiratorias, renal y cardíaca. El tratamiento con anticolinérgicos para la rigidez parkinsoniana severa puede exacerbar la fiebre. También se puede emplear amantadina o bromocriptina (agonistas dopaminérgicos) y el relajante muscular dantroleno o benzodiazepinas. Después de la resolución de los síntomas puede restituirse el neuroléptico de forma cuidadosa, aunque algunos pacientes pueden volver a desarrollar el síndrome.

### 5.9. OTROS EFECTOS ADVERSOS

Los antipsicóticos facilitan las convulsiones por lo que, en caso de epilepsia, se deben ajustar las dosis de agentes antiepilépticos. La clozapina es el antipsicótico de mayor riesgo convulsivo.

La mayoría de antipsicóticos pueden producir también elevaciones transitorias de los enzimas hepáticos con poca relevancia clínica. Con mayor frecuencia han sido observadas con clozapina y olanzapina. Por otra parte, los antipsicóticos típicos del grupo de las fenotiazinas alifáticas como la clorpromazina, pueden inducir hepatitis colostática a través de un mecanismo de hipersensibilidad durante las primeras semanas de tratamiento. Se manifiesta por fiebre, ictericia, prurito y dolor abdominal. En estos casos, está indicado retirar el fármaco produciéndose la mejoría en pocos días. No existe sensibilidad cruzada con otros fármacos no fenotiacínicos pudiendo ser sustituido por haloperidol, clozapina u otro antipsicótico de familia química distinta.

## 6. RESUMEN

Con la introducción de la clorpromazina y la psicofarmacología en el tratamiento de los trastornos psicóticos en la década de los 50 la mejoría en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes ha sido muy importante. Durante la década de los 70, la introducción de la clozapina, pese a su toxicidad hematológica, caracterizó la denominada atipicidad. La demostración de una eficacia equiparable a los potentes antagonistas DA clásicos y la superioridad en pacientes refractarios, impulsó la búsqueda de nuevos antipsicóticos atípicos que fueran tan eficaces como la clozapina sin el inconveniente del riesgo hematológico.

Durante la última década se han producido nuevos avances en la psicofarmacología de los trastornos psicóticos con la introducción de una serie de fármacos como la olanzapina, la risperidona, el sertindol y la quetiapina denominados atípicos por su parecido con la clozapina o eufemísticamente "nuevos antipsicóticos"<sup>10</sup>. Las ventajas que aportan estos nuevos antipsicóticos son, además de la eficacia en pacientes refractarios a fármacos clásicos, la mejor tolerancia a nivel de SEP fundamentalmente por dos razones:

- Mayor selectividad por los circuitos mesolímbicos en relación con los nigro-estriatales.
- Bloqueo de otros sistemas de neurotransmisión que repercuten en una mejor tolerancia a SEP.

Aunque el tratamiento antipsicótico ha avanzado notablemente, en la actualidad aún existen notables limitaciones que deben ser mejoradas. La insuficiente eficacia en los síntomas negativos y cognitivos, los pacientes con esquizofrenia refractaria o las dificultades para un correcto cumplimiento del tratamiento prescrito son aspectos a mejorar. Un paciente adecuadamente identificado desde el punto de vista diagnóstico y bien orientado terapéuticamente implica menores estancias hospitalarias, menor duración de las bajas laborales, una integración familiar más rápida y mejor calidad de vida en general.



O aparecimento dos efeitos extrapiramidais severos com grande rigidez parece ser o sintoma mais precoce. A severa rigidez poderia explicar a hipertermia pelo aumento de produção de calor pelos músculos, na qual contribui um aumento da CPK, refletindo um risco de mioglobinúria e de insuficiência renal aguda. A hipertermia pode levar à hidratação e a um desequilíbrio hidroelectrolítico.

Uma deteção prematura e um rápido tratamento da sintomatologia extrapiramidal é a melhor medida para diminuir a sua progressão e prevenir complicações. O tratamento não é específico: a supressão do fármaco, tratamento sintomático e monitorização intensiva das funções respiratórias, renal e cardíaca. O tratamento com anticolinérgicos para rigidez parkinsoniana severa pode exacerbar a febre. Também se pode utilizar amantadina ou bromocriptina (agonistas dopaminérgicos) e o relaxante muscular dantroleno ou benzodiazepinas. Depois da resolução dos sintomas pode ser restituído o neuroléptico de forma cuidadosa, embora alguns pacientes possam voltar a desenvolver a síndrome.

### 5.9. OUTROS EFEITOS ADVERSOS

Os antipsicóticos facilitam as convulsões pelo que, em caso de epilepsia, devem-se ajustar as doses dos agentes antiepilépticos. A clozapina é o antipsicótico de maior risco convulsivo.

A maioria dos antipsicóticos podem produzir também elevações transitórias das enzimas hepáticas, com pouca relevância clínica. Com maior frequência foram observadas com clozapina e com olanzapina. Por outro lado, os antipsicóticos típicos do grupo das fenotiazinas alifáticas, como a clorpromazina, podem induzir hepatite colestática através de um mecanismo de hipersensibilidade durante as primeiras semanas de tratamento. Manifesta-se por febre, icterícia, prurido e dor abdominal. Nestes casos está indicado a retirar o fármaco para produzir a sua melhoria em poucos dias. Não existe sensibilidade cruzada com outros fármacos não fenotiazínicos, podendo ser substituído por haloperidol, clozapina ou outro antipsicótico de família distinta.

### 6. RESUMO

Com a introdução da clorpromazina e da psicofarmacologia no tratamento dos transtornos psicóticos na década de 50, a melhoria no prognóstico e na qualidade de vida destes pacientes foi muito importante. Durante a década de 70 a introdução de clozapina, apesar da sua toxicidade hematológica, caracterizou a denominada atipicidade. A demonstração de uma eficácia equiparável aos potentes antagonistas DA clássicos e a superioridade em pacientes refratários, impulsionou a procura de novos antipsicóticos atípicos que foram tão eficazes como a clozapina, sem o inconveniente do risco hematológico.

Durante a última década produziram-se novos avanços na psicofarmacologia dos transtornos psicóticos de uma série de fármacos, como a olanzapina, a risperidona, o sertindol e a quetiapina, denominados atípicos pela sua semelhança com a clozapina ou eufemisticamente os «novos antipsicóticos»<sup>10</sup>. As vantagens que contribuem com estes novos antipsicóticos, para além da eficácia em pacientes refratários com fármacos clássicos, apresentam melhor tolerância a nível de SEP, fundamentalmente por duas razões:

- Maior seletividade pelas vias mesolímbicas em relação com os nigroestriatais.
- Bloqueio de outros sistemas de neurotransmissão que transitam para uma melhor tolerância com SEP.

Embora o tratamento antipsicótico tenha avançado de forma notável, na atualidade ainda existem limitações notáveis que devem ser melhoradas. A eficácia insuficiente nos sintomas negativos e cognitivos, os pacientes com esquizofrenia refratária ou as dificuldades para um cumprimento correto do tratamento prescrito são aspetos a melhorar. Um paciente adequadamente identificado desde o ponto de vista do diagnóstico e terapeuticamente bem orientado implica menos internamentos hospitalares, menos duração das baixas laborais, uma integração familiar mais rápida e melhor qualidade de vida em geral.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Eguíluz I. Historia de la psicofarmacología. En: Tratado de psicofarmacología. Editorial Médica Panamericana; p. 3-13.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol (Paris)* 1952; 110(2:1): 112-7.
- Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151(10): 1409-16.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Greeb JA. Terapias biológicas, en: Sinopsis de psiquiatría, 7ª ed. Willam & Wilkins, versión española. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, et al. and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
- Carlsson A. The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39 Suppl 1: S10-4.
- Lisman JE, Coyle JT, Green RW, et al. Circuit-based frame- work for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2008; 4.
- Bymaster FP, Hemrick-Luecke SK, Perry KW, et al. Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology* 1996; 124(1-2): 87-94.
- Wood MD, Scott C, Clarke K, et al. Pharmacological profile of antipsychotics at monoamine receptors: atypicality beyond 5-HT2A receptor blockade. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5(4): 445-52.
- García-Ribera C. Nuevos antipsicóticos atípicos. García-Ribera C. Editores. Barcelona: Masson; 1996.
- Stahl SM. Agentes antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Ariel SA; 2002. p. 445-512.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302(1): 381-9.
- Patil ST, Zhang L, Martenyi F, et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med* 2007; 13: 1102-7.
- Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363(9426): 2063-72.
- Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, et al. Cost of disorders of the brain in Europe. *Europ J Neurol* 2005; 12(suppl 1): 1-27.
- Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psych* 1998; 173, 11-53.
- American Psychiatry Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2ª ed. Arlington VA. American Psychiatric Association; 2004 Feb. 114p. URL disponible en: [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Schizophrenia2ePG\\_05-15-06](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Schizophrenia2ePG_05-15-06).
- National Collaborating Center for Mental Health, National Institute for Clinical Excellence. London: Royal College of Psychiatrists; 2003. URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg001fullguideline.pdf>.
- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines, Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005; 50(13 Suppl 1): 7S-57S.
- University of Texas Health Science Center at San Antonio. TIMA (Texas Implementation of Medication Algorithms) procedural manual, Schizophrenia Module. San Antonio, TX; 2003 Ene. URL disponible en: [http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/pdf/tima\\_sczman.pdf](http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/pdf/tima_sczman.pdf).
- University of Texas Health Science Center at San Antonio. Algorithm for the treatment of schizophrenia. San Antonio, TX; 2007. URL disponible en: <http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMASCZALgoAlgorithm.pdf>.
- Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, et al. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 248-55.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CAT- IE) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 22; 353(12): 1209-23.
- Lieberman JA. What the CATIE study means for clinical practice. *Psychiatr Serv* 2006; 57(8): 1075.
- Kahn R, Fleischhacker W, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-97.
- Tandon R, Belmaker R, Gattaz W, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 100(1-3): 20-38.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6): 553-64.
- Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21(3): 419-29.
- Wyatt RJ, Henter ID. The effects of early and sustained intervention on the long-term morbidity of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998; 32(3-4): 169-77.
- Carpenter WT Jr, Strauss JS, Bartko JJ. Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Science* 1973; 21; 182(118): 1275-8.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 15; 72(1): 41-51.
- Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10): 892-909.
- Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997; 23(4): 637-51.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Eguíluz, I. (n.d.). Historia de la psicofarmacología. (E. M. Panamericana, Ed.) *Tratado de psicofarmacología*, 3-13.
- Delay J, D. P. (1952). Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol*, 110(2:1): 112-7.
- Hegarty JD, B. R. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*, 151(10):1409-16.
- Kaplan HI, S. B. (1996). *Terapias biológicas*. (E. M. Panamericana, Ed.) Madrid: Sinopsis de psiquiatría, 7ª ed. Willam & Wilkins, versão espanhola.
- Kane JM, H. G. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 789-96.
- Carlsson, A. (2006). The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 39 Suppl 1: S10-4.
- Lisman JE, C. J. (2008). Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci*, 4.
- Bymaster FP, H.-L. S. (1996). Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology*, 124(1-2): 87-94.
- Wood MD, S. C. (2006). Pharmacological profile of antipsychotics at monoamine receptors: atypicality beyond 5-HT2A receptor blockade. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 5(4): 445-52.
- García-Ribera, C. (1996). *Nuevos antipsicóticos atípicos*. Barcelona: Masson: García-Ribera C. Editores.
- Stahl, S. (2002). Agentes antipsicóticos. (A. SA, Ed.) *Psicofarmacología esencial*, 445-512.
- Burris KD, M. T. (2002). Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 302(1): 381-9.
- Patil ST, Z. L. (2007). Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*, 13: 1102-7.
- Mueser KT, M. S. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, 363(9426): 2063-72.
- Andlin-Sobocki P, J. B. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *Europ J Neurol*, 12(suppl 1): 1-27.
- Harris EC, B. B. (1998). Excess mortality of mental disorder. *Br J Psych*, 173, 11-53.
- Association, A. P. (2004, Fevereiro 11). *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. (2. e. VA., Editor, & American Psychiatric Association) Retrieved from [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Schizophrenia2ePG\\_05-15-06](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/loadGuidelinePdf.aspx?file=Schizophrenia2ePG_05-15-06).
- National Collaborating Center for Mental Health, N. I.(2003). *Royal College of Psychiatrists*. Retrieved from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg001fullguideline.pdf>.
- Association, C. P. (2005). Clinical practice guidelines, Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 50(13 Suppl 1): 7S-57S.
- Center, U. o. (2003). *TIMA (Texas Implementation of Medication Algorithms) procedural manual, Schizophrenia Module*. San Antonio, TX; Ene. Retrieved from <http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/pdf/timasczman.pdf>
- Center, U. o. (2007). *Algorithm for the treatment of schizophrenia*. San Antonio, TX. Retrieved from <http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMASCZAlgoAlgorithm.pdf>.
- Gaebel W, W. S. (2005). Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry*, 187: 248-55.
- Lieberman JA, S. T. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CAT- IE) Investigators. *N Engl J Med*, 22; 353(12):1209-23.
- Lieberman, J. (2006). What the CATIE study means for clinical practice. *Psychiatr Serv*, 57(8):1075.
- Kahn R, F. W. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371: 1085-97.
- Tandon R, B. R. (2008). World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*, 100(1-3): 20-38.
- Davis JM, C. N. (2003). A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 60(6): 553-64.
- Weiden PJ, O. M. (1995). Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 21(3): 419-29.
- Wyatt RJ, H. I. (1998). The effects of early and sustained intervention on the long-term morbidity of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 32(3-4): 169-77.
- Carpenter WT Jr, S. J. (1973). Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Science*, 21;182(118):1275-8.
- Green MF, K. R. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 15; 72(1): 41-51.
- Lacro JP, D. L. (2002). Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*, 63(10): 892-909.
- Fenton WS, B. C. (1997). Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull*, 23(4): 637-51.

34. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 9: 5-9.
35. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004161. (disponible en castellano en la Biblioteca Cochrane plus, nº 4, 2005).
36. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9): 789-96.
37. Tohen M, Zhang F, Taylor CC, et al. A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001; 65(1): 85-93.
38. Keck PE Jr, Mc Elroy SL, Strawoski SM, et al. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 147-51.
39. Cookson J. Use of antipsychotic drugs and lithium in mania. *Br J Psychiatry* 2001; 41 Suppl: S148-S156.
40. American Psychiatric Association. Work Group on Bipolar Disorder. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder revised. *Am J Psychiatry* 2002.
41. Allen MH: Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 14: 11-20.
42. RTM-III. Agitación psicomotriz. En: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales (RTM-III). 3ª ed. En: Soler-Insa PA, Gascón J. Coordinadores. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 83-98.
43. San L, Arranz B, Querejeta I, et al. A naturalistic multicenter study of intramuscular olanzapine in the treatment of acutely agitated manic or schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 2006; 10.
44. Martín JL, Pérez V, Sacristán M, et al. Meta-analysis of drop-out rates in randomized clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006; 21(1): 11-20.
45. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4): 600-10.
46. Cuenca E, Álamo C, López-Muñoz F. Citocromo P450 y psicofarmacología. Revisión en psicofarmacología. Vol.1, nº1. 7-12; 1997.
47. RTM-III. Esquizofrenias y otros trastornos psicóticos no orgánicos. En: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales (RTM-III). 3ª ed. En: Soler-Insa PA, Gascón J. Coordinadores. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 83-98.
48. Programa de Seguimiento de Clozapina. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro Nacional de Farmacobiología, Área de Farmacología. Boletín Informativo, nº2, Enero 1996.
49. Yonkers KA, Hamilton JA. Psychotropic medications. Psychiatric disorders in women and women's health care. in review of psychiatry. Vol.14. Washington: American Psychiatry Press; 1995. p. 307-32.
50. Montejó AL, Rico-Villademoros F, Tafalla M, et al. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(6): 533-8.
51. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 7: 22-31.
52. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 7: 4-18.

34. Lieberman JA, K. A. (1996). Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 57 Suppl 9: 5-9.
35. Hosalli P, D. J. (2003). Depot risperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, (4):CD004161. (disponible em castelhano na Biblioteca Cochrane plus, nº 4, 2005).
36. Kane J, H. G. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45(9): 789-96.
37. Tohen M, Z. F. (2001). A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 65(1): 85-93.
38. Keck PE Jr, M. E. (1996). Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 57:147-51.
39. Cookson, J. (2001). Use of antipsychotic drugs and lithium in mania. *Br J Psychiatry*, 41 Suppl: S148-S156.
40. Association, A. P. (2002). *Work Group on Bipolar Disorder. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder revised*. . Am J Psychiatry.
41. Allen, M. (2000). Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 14:11-20.
42. RTM-III. (2005). Agitación psicomotriz. (G. J. 3ª ed. Soler-Insa PA, Ed.) *Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales (RTM-III)*, 83-98.
43. San L, A. B. (2006). A naturalistic multicenter study of intramuscular olanzapine in the treatment of acutely agitated manic or schizophrenic patients. *Eur Psychiatry*, 10.
44. Martín JL, P. V. (2006). Meta-analysis of drop-out rates in randomized clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 21(1):11-20.
45. McEvoy JP, L. J. (2006). Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 163(4): 60.
46. Cuenca E, Á. C.-M. (1997). Citocromo P450 y psicofarmacología. *Revisiones en psicofarmacología*, Vol. 1, nº1., 7-12.
47. RTM-III. (2005). Esquizofrenias y otros trastornos psicóticos no orgánicos. (G. J. 3ª ed. Soler-Insa PA, Ed.) *Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales (RTM-III)*, 83-98.
48. Programa de Seguimiento de Clozapina. Boletín Informativo, nº2 (Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro Nacional de Farmacobiología, Área de Farmacología. Janeiro 1996).
49. Yonkers KA, H. J. (1995). Psychotropic medications. Psychiatric disorders in women and women's health care in review of psychiatry. *American Psychiatry Press*, Vol. 14, 307-32.
50. Montejo AL, R.-V. F. (2005). A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*, 25(6): 533-8.
51. Allison DB, C. D. (2001). Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 7: 22-31.
52. Casey DE, H. D. (2004). Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 7: 4-18.



## Glossário de Psiquiatria: medicamentos e doenças

TERMO ES	TERMO PT	Definição
Abilify	Abilify	Medicamento utilizado para o tratamento da esquizofrenia em adolescentes com idade a partir dos 15 anos e em adultos.  Fonte: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf</a>
Acatisia	Acatisia	Distúrbio presente em doentes que sofrem da Doença de Parkinson. Uma das dificuldades mais comuns nestes doentes é permanecer sentado.  Fonte: <a href="http://medicosdeportugal.sapo.pt/glossario/acatisia">http://medicosdeportugal.sapo.pt/glossario/acatisia</a> <a href="http://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/acatisia">http://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/acatisia</a>
Acetilcolina (ACH)	Acetilcolina (ACH)	Substância química que atua como neurotransmissor, que transmite os impulsos nervosos entre as células do sistema nervoso e transmite impulsos entre as junções das células nervosas e musculares, provocando contrações musculares.  Fonte: <a href="http://www.priberam.pt/dlpo/acetilcolina">http://www.priberam.pt/dlpo/acetilcolina</a> <a href="http://www.infopedia.pt/\$acetilcolina">http://www.infopedia.pt/\$acetilcolina</a>
Ácido gamma aminobutírico (GABA)	Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Neurotransmissor pertencente ao nosso organismo, que atua como um relaxante cerebral, o que torna indispensável para o controle do stress e da tensão nervosa.  Fonte: <a href="http://www.remediosanto.pt/products/Gaba-500-mg.html">http://www.remediosanto.pt/products/Gaba-500-mg.html</a>
Agranulocitosis	Agranulocitose	Doença aguda no sangue, causada pela insuficiência de glóbulos brancos.  Fonte: <a href="http://www.farmaciasaude.pt/site/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=280:agranulocitose&amp;catid=53:sintomasdoenca&amp;Itemid=281">http://www.farmaciasaude.pt/site/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=280:agranulocitose&amp;catid=53:sintomasdoenca&amp;Itemid=281</a>
Amantadina	Amantadina	Principio ativo de medicamentos para o tratamento de sintomas de Parkinson.  Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6923&amp;tipo_doc=rcm">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6923&amp;tipo_doc=rcm</a>

<i>Amitriptilina</i>	Amitriptilina	Substância presente em medicamentos antidepressivos.
Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=137&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=137&amp;tipo_doc=fi</a>		
<i>Anhedonia</i>	Anedonia	Perda ou ausência total de prazer.
Fonte: <a href="http://www.xn--dicionriomdico-0qb6k.com/display.php?action=search&amp;word=anedonia">http://www.xn--dicionriomdico-0qb6k.com/display.php?action=search&amp;word=anedonia</a>		
<i>Antagonista dopaminérgico</i>	Antagonista dopaminérgico	Substância utilizada para o tratamento da esquizofrenia.
Fonte: <a href="http://users.med.up.pt/cc04-10/Farmaco/auladesgravadadopamina1.pdf">http://users.med.up.pt/cc04-10/Farmaco/auladesgravadadopamina1.pdf</a>		
<i>Anticolinérgicos</i>	Anticolinérgicos	Substâncias antagonistas que inibem a produção de acetilcolina. Presente em relaxantes musculares e em antiparkinsonianos.
Fonte: <a href="https://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?pauid=33">https://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?pauid=33</a>		
<i>ANTIDEPRESSIVO NORADRENÉRGICO SEROTONINÉRGICO (NaSSA)</i>	ANTIDEPRESSIVO NORADRENÉRGICO SEROTONINÉRGICO ESPECÍFICO (NaSSA)	Grupo de fármacos utilizados principalmente como antidepressivos.
Fonte: <a href="http://encyclopedia.thefreedictionary.com/Noradrenergic+and+Specific+Serotonergic+Antidepressant">http://encyclopedia.thefreedictionary.com/Noradrenergic+and+Specific+Serotonergic+Antidepressant</a>		
<i>Antidepressivos Tricíclicos (ADT)</i>	Antidepressivos Tricíclicos (ADT)	Composto por cloridrato de amitriptilina, é principalmente utilizado para o tratamento de estados depressivos.
Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=137&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=137&amp;tipo_doc=fi</a>		
<i>Aripiprazol</i>	Aripiprazol	Medicamento antipsicótico conhecido comercialmente como Abilify. Indicado para doentes com esquizofrenia e com transtornos bipolares.
Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/130723_Lundbeck_Brochura%20Abilify_Medico_final.pdf">http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/130723_Lundbeck_Brochura%20Abilify_Medico_final.pdf</a>		
<i>Atomoxetina</i>	Atomoxetina	Medicamento utilizado para o tratamento de défice de atenção e de episódios de hiperatividade.

Fonte: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=40416&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40416&tipo_doc=fi)

<i>Atropina</i>	Atropina	Medicamento estimulante do sistema nervoso parassimpático. Utilizado para combater arritmias e a doença de Parkinson.
-----------------	----------	---

Fonte: <http://www.tuasaude.com/atropina/>

<i>Barbitúricos</i>	Barbitúricos	Medicamento composto através dos derivados do ácido barbitúrico e que é utilizado para o tratamento de insónias.
---------------------	--------------	--

Fonte: <https://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?pauid=33>

<i>Benzodiazepinas</i>	Benzodiazepinas	Medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central que atuam sobre a ansiedade e a tensão. Utilizada para a redução de ansiedade, indução de sono e acalmar sintomas de pânico.
------------------------	-----------------	--

Fonte: <http://www.dianova.pt/centro-de-conhecimento/prevencao-de-comportamentos-de-risco/substancias-psicoactivas/107-benzodiazepinas>

<i>Bromocriptina</i>	Bromocriptina	Medicamento para o tratamento de doenças endócrinas.
----------------------	---------------	--

Fonte: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1211&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1211&tipo_doc=fi)

<i>Buspirona</i>	Buspirona	Medicamento com o nome comercial Buspar. É utilizado para tratar a ansiedade.
------------------	-----------	---

Fonte: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1296&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1296&tipo_doc=fi)

<i>Cabergolida</i>	Cabergolina	Grupo de medicamentos que evita ou para a lactação, para diminuir os níveis de prolactina.
--------------------	-------------	--

Fonte: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=42033&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42033&tipo_doc=fi)

<i>Citalopram</i>	Citalopram	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS). Utilizado para o tratamento da depressão.
-------------------	------------	--

Fonte: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a699001.html>

<i>Clorpromazina</i>	Clorpromazina	Substância ativa do medicamento Largactil LM, sob a forma de cloridrato. Medicamento pertencente ao grupo farmacoterapêutico do sistema
----------------------	---------------	---

		nervoso central, dos psicofármacos e dos antipsicóticos.
		Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4899&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4899&amp;tipo_doc=fi</a>
Clozapina	Clozapina	Fármaco antipsicótico ou neuroléptico. A Clozapina Generis, nome comercial do medicamento, é indicado para o tratamento da esquizofrenia apenas em doentes que tenham sofrido efeitos secundários com outros antipsicóticos. É utilizado também para o tratamento de perturbações psicóticas em doentes com Parkinson, apenas em situações de falha no tratamento através do tratamento convencional.
		Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30661&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30661&amp;tipo_doc=fi</a>
CREB	CREB	<i>Cyclic amp-response element binding protein</i> é uma proteína que pertence ao processo de memorização a longo prazo.
		Fonte: <a href="http://www.linguee.pt/portugues-ingles/search?source=auto&amp;query=long-term+memory">http://www.linguee.pt/portugues-ingles/search?source=auto&amp;query=long-term+memory</a>
Depot	Depot	Parte do corpo na qual uma determinada substância pode ficar acumulada e que acaba por ser distribuída pelo organismo.
		Fonte: <a href="http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/depot">http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/depot</a>
Depresión refractaria	Depressão refratária	Conhecida também como depressão unipolar é uma doença que afeta o ser humano em vários aspetos: dificuldades em dormir, fadiga, dores no corpo, irritação, entre outros.
		Fonte: <a href="http://oficinadepsicologia.com/depressao/depressao-major">http://oficinadepsicologia.com/depressao/depressao-major</a>
Depresiones psicóticas	Depressões psicóticas	Doença em que a pessoa sente-se insegura, com baixa autoestima e por vezes sentem-se observadas e perseguidas.
		Fonte: <a href="http://www.manualmerck.net/?id=110">http://www.manualmerck.net/?id=110</a>
Diazepam	Diazepam	Medicamento de nome comercial DIAZEPAM LABESFAL é utilizado para o tratamento da ansiedade e da insónia.
		Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4847&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4847&amp;tipo_doc=fi</a>



<i>Disartria</i>	Disartria	Dificuldade na formação de palavras devido aos músculos da face terem sido afetados por um Acidente Vascular Cerebral (AVC).
Fonte: <a href="http://www.associacaoavc.pt/Informacao/Menu5/Page5.php">http://www.associacaoavc.pt/Informacao/Menu5/Page5.php</a>		
<i>Discrasias sanguíneas</i>	Discrasias sanguíneas	Extrema desnutrição em que o funcionamento do organismo é anormal.
Fonte: <a href="http://www.wordreference.com/definicion/discrasia">http://www.wordreference.com/definicion/discrasia</a>		
<i>Distonía</i>	Distonia	Paragem brusca do movimento durante uma ação.
Fonte: <a href="http://www.manualmerck.net/?id=93&amp;cn=877">http://www.manualmerck.net/?id=93&amp;cn=877</a>		
<i>Enfermedad de Parkinson</i>	Doença de Parkinson	Condição neurológica degenerativa e progressiva que ocorre quando há morte dos neurónios. Para além da rigidez, dores musculares e movimentos mais lentos, um dos sintomas mais comum é a perda da memória.
Fonte: <a href="http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-39-41-doenca-de-parkinson-e-demencia">http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-39-41-doenca-de-parkinson-e-demencia</a>		
<i>Dopamina (DA)</i>	Dopamina (DA)	A dopamina estimula os recetores adrenérgicos do sistema nervoso simpático.
Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5400&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5400&amp;tipo_doc=fi</a>		
<i>Doxepina</i>	Doxepina	Pertencente aos Antidepressivos do tipo tricíclico (ADT) ou aos ISRS (inibidores seletivos da recaptção de serotonina).
Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31806&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31806&amp;tipo_doc=fi</a>		
<i>Duloxetina</i>	Duloxetina	Substância utilizada no tratamento da dor neuropática do diabético, na perturbação depressiva major, da ansiedade generalizada e na incontinência urinária de stresse.
Fonte: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000572/WC500036781.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000572/WC500036781.pdf</a>		
<i>Escitalopram</i>	Escitalopram	Substância ativa de vários medicamentos (ex: Escitalopram Vera), utilizada para o tratamento da depressão.

<p>Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46429&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46429&amp;tipo_doc=fi</a></p>		
<i>Fenobarbital</i>	Fenobarbital	Barbitúrico indicado para o tratamento da epilepsia e de sintomas de privação alcoólica.
<p>Fonte: <a href="https://www.bial.com/fotos/qca/1147795096bialminalforte.pdf">https://www.bial.com/fotos/qca/1147795096bialminalforte.pdf</a></p>		
<i>Fibromialgia</i>	Fibromialgia	Dor crónica caracterizada por queixas dolorosas neuromusculares difusas e pela presença de pontos dolorosos em regiões anatomicamente determinadas, tais como ombros, pescoço, joelhos, entre outras.
<p>Fonte: <a href="http://www.apdf.com.pt/o_que_e.php">http://www.apdf.com.pt/o_que_e.php</a></p>		
<i>Fluoxetina</i>	Fluoxetina	Medicamento antidepressivo que pertence aos Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), conhecido pelo nome comercial Prozac. É utilizado para o tratamento da Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC), bulimia nervosa e síndrome do pânico.
<p>Fonte: <a href="http://www.mdsaude.com/2014/10/fluoxetina.html">http://www.mdsaude.com/2014/10/fluoxetina.html</a></p>		
<i>Haloperidol</i>	Haloperidol	Grupo pertencente às butirofenonas, utilizado como antipsicótico.
<p>Fonte: <a href="http://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/haloperidol">http://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/haloperidol</a></p>		
<i>Inibidor de la Monoamino Oxidasa (IMAO)</i>	Inibidor da Monoamina Oxidase (IMAO)	Inibidores presentes em medicamentos, indicados para o tratamento da depressão e de doentes com Parkinson.
<p>Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43057&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43057&amp;tipo_doc=fi</a></p>		
<i>Inhibidores Selectivos de Recaptación 5-HT/NA (ISRNS)</i>	Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina e de Noradrenalina (IRSN)	Inibidores que causam sintomas, tais como náuseas, tonturas, secura da boca, insónias, entre outros.
<p>Fonte: <a href="http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/339/109">http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/339/109</a></p>		
<i>Noradrenalina (NA)</i>	Noradrenalina (NA)	Neurotransmissor que afeta o humor, a felicidade, o prazer e a autoconfiança. Estas sensações são alteradas de forma negativa devido à falta de noradrenalina. Os antidepressivos têm como objetivo aumentar os níveis destes e de serotonina.
<p>Fonte: <a href="http://www.priberam.pt/dlpo/noradrenalina">http://www.priberam.pt/dlpo/noradrenalina</a></p>		

<http://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/noradrenalina>

*Sobreingesta*

Perturbação de Ingestão Compulsiva

Ausência de controlo no consumo de alimentos, ingerindo grandes quantidades em pouco espaço de tempo.

Fonte:

[http://www.cufportohospital.pt/Content/Servicos+e+Especialidades%5CCentros%5CAreas+de+Especializacao%5CConteudos/HCP\\_perturbacao+ingestiva+compulsiva](http://www.cufportohospital.pt/Content/Servicos+e+Especialidades%5CCentros%5CAreas+de+Especializacao%5CConteudos/HCP_perturbacao+ingestiva+compulsiva)

*Propanolol*

Propranolol

Medicamento pertencente ao grupo de medicamentos beta bloqueantes e que é utilizado para o tratamento da dor de peito, tensão arterial, enxaquecas, entre outros.

Fonte:

[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=56179&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56179&tipo_doc=fi)

*Protusión de lengua*

Protusão da língua

Movimento involuntário e permanente da língua para fora da boca.

Fonte: [http://www.xn--dicionariomdico-](http://www.xn--dicionariomdico-0qb6k.com/protrus%C3%A3o_da_l%C3%ADngua.html)

[0qb6k.com/protrus%C3%A3o\\_da\\_l%C3%ADngua.html](http://www.priberam.pt/dlpo/protrus%C3%A3o)

<http://www.priberam.pt/dlpo/protrus%C3%A3o>

*Psicosis tóxica*

Psicose tóxica

Distúrbio que provém do consumo de canabinóides que podem provocar ansiedade, alucinações, ilusões e paranoia.

Fonte: <http://www.mdsaude.com/2008/12/psicose.html>

[http://www.psicologia.pt/instrumentos/drogas/ver\\_ficha.php?cod=canabinoides](http://www.psicologia.pt/instrumentos/drogas/ver_ficha.php?cod=canabinoides)

*Cheese syndrome /efecto queso*

Reação do queijo

Ocorre quando há crise hipertensiva. A inativação da Monoamina-Oxidase (MAO) interfere no metabolismo da tiramina e a reação do queijo deve-se à quantidade elevada de tiramina no corpo devido à ingestão de determinados alimentos, como por exemplo: queijos envelhecidos, linguiças, molho de soja, entre outros.

Fonte:

[https://books.google.pt/books?id=rwDnD\\_urM\\_4C&pg=PA1111&lpg=PA1111&dq=rea%C3%A7%C3%A3o+do+queijo+o+que+%C3%A9+.br&source=bl&ots=0LbbLCZCGx&sig=4i3asqzyaZ8bsYYeXb22BWFARs8&hl=pt-PT&sa=X&ei=CiUPVbjGPIqtU9q0q6AN&ved=0CEIQ6AEwBg#v=onepage&q=rea%C3%A7%C3%A3o%20do%20queijo%20o%20que%20%C3%A9%20.br&f=false](https://books.google.pt/books?id=rwDnD_urM_4C&pg=PA1111&lpg=PA1111&dq=rea%C3%A7%C3%A3o+do+queijo+o+que+%C3%A9+.br&source=bl&ots=0LbbLCZCGx&sig=4i3asqzyaZ8bsYYeXb22BWFARs8&hl=pt-PT&sa=X&ei=CiUPVbjGPIqtU9q0q6AN&ved=0CEIQ6AEwBg#v=onepage&q=rea%C3%A7%C3%A3o%20do%20queijo%20o%20que%20%C3%A9%20.br&f=false)

<i>Sertralina</i>	Sertralina	Substância ativa do medicamento Sertralina toLife, em que a sertralina está sob a forma de cloridrato. Utilizado para o tratamento da depressão maior e para a Perturbação Obsessiva Compulsiva (POC).
Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42115&amp;tipo_doc=rcm">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42115&amp;tipo_doc=rcm</a>		
<i>Síndrome de fadiga crónica</i>	Síndrome da fadiga crónica	Conjunto de sintomas onde a fadiga é o sintoma principal. Cefaleias, problemas de memória e de concentração, e dor abdominal são alguns dos sintomas desta síndrome.
Fonte: <a href="http://www.myos.com.pt/sfc01.aspx">http://www.myos.com.pt/sfc01.aspx</a>		
<i>Síndrome del conejo</i>	Síndrome do coelho	Movimentos rápidos da boca, semelhantes à de um coelho, considera-se um dos efeitos colaterais da doença de Parkinson.
Fonte: <a href="https://books.google.pt/books?id=rwDnD_urM_4C&amp;pg=PA1128&amp;lpg=PA1128&amp;dq=s%C3%ADndrome+do+coelho&amp;source=bl&amp;ots=0LbaUDVCBz&amp;sig=cYv7QCQoc1ifAWk5mmLAKNeeZ3o&amp;hl=pt-PT&amp;sa=X&amp;ei=qrUNVdatNcncUfLQgNAD&amp;ved=0CGIQ6AEwDg#v=onepage&amp;q=s%C3%ADndrome%20do%20coelho&amp;f=false">https://books.google.pt/books?id=rwDnD_urM_4C&amp;pg=PA1128&amp;lpg=PA1128&amp;dq=s%C3%ADndrome+do+coelho&amp;source=bl&amp;ots=0LbaUDVCBz&amp;sig=cYv7QCQoc1ifAWk5mmLAKNeeZ3o&amp;hl=pt-PT&amp;sa=X&amp;ei=qrUNVdatNcncUfLQgNAD&amp;ved=0CGIQ6AEwDg#v=onepage&amp;q=s%C3%ADndrome%20do%20coelho&amp;f=false</a>		
<i>SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES (SEP)</i>	SINTOMAS EXTRAPIRAMIDAIIS (SEP)	Sintomas como dificuldade em falar, em engolir, ausência de expressão facial e tremores são comuns em doentes com Parkinson.
Fonte: <a href="http://www.tuasaude.com/sintomas-extrapiiramidais/">http://www.tuasaude.com/sintomas-extrapiiramidais/</a>		
<i>Sustancia P</i>	Substância P	Neurotransmissor que transmite sinais ou informações através da sinapse que separa as células nervosas. Trabalha em conjunto com a serotonina.
Fonte: <a href="http://jovenspfibromialgiapt.blogspot.pt/2013/02/o-papel-da-serotonina-e-substancia-p-na.html">http://jovenspfibromialgiapt.blogspot.pt/2013/02/o-papel-da-serotonina-e-substancia-p-na.html</a>		
<i>Tianeptino</i>	Tianeptina	Medicamento utilizado para o tratamento de estados depressivos.
Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50233&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50233&amp;tipo_doc=fi</a>		

<i>Trastorno bipolar</i>	Doença bipolar	Conhecida como Doença Maníaco-Depressiva é uma doença caracterizada pelas mudanças extremas de humor, com momentos de depressão e de mania.
Fonte: <a href="http://www.adeb.pt/pages/que-e-doenca-bipolar">http://www.adeb.pt/pages/que-e-doenca-bipolar</a>		
<i>Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)</i>	Perturbação obsessiva compulsiva (POC)	Perturbação mental em que a pessoa tem pensamentos e/ou impulsos mentais negativos, que surgem de forma repetida (obsessões). As compulsões possuem uma função de controlo de ansiedade.
Fonte: <a href="http://oficinadepsicologia.com/sobre-ansiedade/obsessivo-compulsivo">http://oficinadepsicologia.com/sobre-ansiedade/obsessivo-compulsivo</a>		
<i>Trazodona</i>	Trazodona	Substância ativa de vários medicamentos (ex: Triticum), utilizada para o tratamento da depressão.
Fonte: <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44742&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44742&amp;tipo_doc=fi</a> <a href="http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9533&amp;tipo_doc=fi">http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9533&amp;tipo_doc=fi</a>		
<i>Ziprexa</i>	Zyprexa	Medicamento antipsicótico utilizado para pessoas com depressão, ansiedade e com retraimento emocional e social.
Fonte: <a href="http://www.diagnosia.com/pt/droga/ziprexa-5-mg-comprimidos-revestidos">http://www.diagnosia.com/pt/droga/ziprexa-5-mg-comprimidos-revestidos</a>		